

# ESPARFLOXACINO E AS FLUORQUINOLONAS: UMA REVISÃO DE SUA CLASSIFICAÇÃO, ATIVIDADE ANTIBACTERIANA, MECANISMO DE AÇÃO, CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS, TOLERABILIDADE E PERSPECTIVAS FARMACÊUTICAS

Hérica Regina Nunes MARONA\*

Elfrides Eva Scherman SCHAPOVAL\*\*

- RESUMO: Foi realizada uma revisão na literatura sobre as quinolonas, classe antibacteriana que possui amplo espectro de ação, enfocando, principalmente, o esparfloxacino, fluorquinolona de terceira geração que possui potente atividade contra bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* inclusive cepas metilina resistentes (MRSA), bactérias Gram-negativas, anaeróbios, *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp e *Mycobacterium* spp.
- PALAVRAS-CHAVE: Antibacterianos; esparfloxacino; fluorquinolonas; quinolonas.

## Introdução

### 1 Considerações gerais

As quinolonas (Figura 1) constituem um grupo de antimicrobianos de largo espectro de ação, sendo utilizadas no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e contra microrganismos pouco sensíveis a muitos fármacos como *Chlamydia*.

---

\* Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara - SP - Brasil.

\*\* Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre - SP - Brasil.

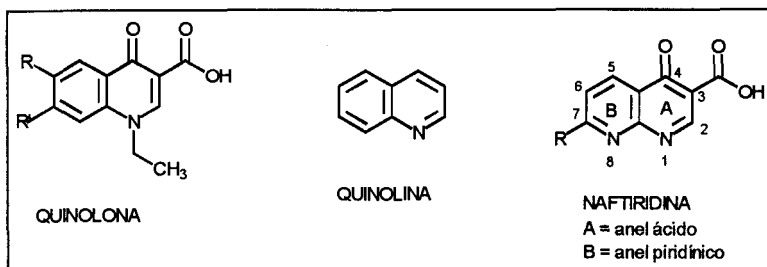


FIGURA 1 – Estrutura química das quinolonas.

Moderadamente ativas contra *Pseudomonas aeruginosa*, as quinolonas possuem boa atividade contra estafilococos e estreptococos, principalmente *S. pneumoniae*.<sup>45, 86, 97, 122</sup>

O ácido nalidíxico (Figura 2), sintetizado por Leshner et al. em 1962, é considerado o precursor de 4-quinolonas e pertence à primeira geração destes derivados.<sup>4, 81</sup> Em 1963, esse agente foi introduzido na terapêutica de infecções do trato urinário, em razão de suas características farmacocinéticas, que tornaram seu uso impróprio para outros tratamentos.<sup>120</sup> O ácido oxolínico, relatado em 1966, é o segundo derivado terapêutico das quinolonas e é considerado o protótipo da classe.<sup>29</sup> Na década de 1970, foram sintetizados muitos derivados quinolônicos, como o ácido pipemídico e o rosoxacino, que são comercializados no Brasil.<sup>82</sup> Desde a síntese do ácido nalidíxico, numerosas pesquisas têm sido realizadas a fim de melhorar potência e espectro de atividade antibacteriana,<sup>7</sup> uma vez que este precursor possui utilidade terapêutica limitada e facilidade no desenvolvimento de resistência bacteriana.<sup>91</sup> O núcleo 4-quinolona e a carboxila na posição 3 são comuns a esta classe de compostos, os quais são freqüentemente chamados de quinolonas. Os derivados diferem entre si nos substituintes do anel e da cadeia lateral.<sup>16</sup> A introdução do grupamento piperazinil, além de reduzir a neurotoxicidade e melhorar a estabilidade de metabólitos, conferiu atividade contra *P. aeruginosa*. Com este objetivo, surgiu, em 1978, o norfloxacino (Figura 3), que possui um átomo de flúor na posição 6 e um grupamento piperazinil na posição 7 do anel quinolônico,<sup>97</sup> os quais aumentam a potência e o espectro de atividade.<sup>19, 32</sup> Tais modificações levaram a vantagens farmacocinéticas e toxicológicas sobre a primeira geração de quinolonas, como também à diminuição no aparecimento de cepas resistentes.<sup>25, 33, 59, 72, 74, 114, 147</sup>

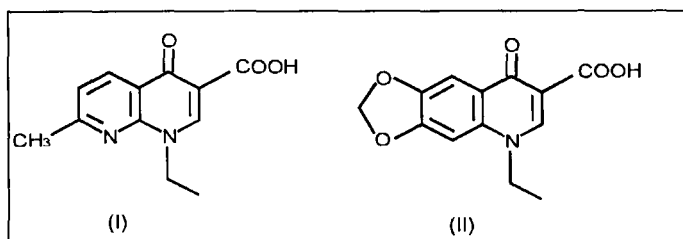


FIGURA 2 - Estrutura química do ácido nalidíxico (I) e do ácido oxolinico (II).

O ácido nalidíxico apresenta átomos de nitrogênio nas posições 1 e 8 do núcleo bicíclico (Figura 2) e é, na verdade, uma azoquinolona ou 1,8-naftiridina, em vez de uma quinolona verdadeira.

Muitos agentes antimicrobianos pertencentes à classe das quinolonas estão sendo introduzidos no mercado. As fluorquinolonas, que fazem parte do arsenal terapêutico no Brasil<sup>82</sup> são ciprofloxacino (I), norfloxacino (II), ofloxacino (III), pefloxacino (IV) e lomefloxacino (V) (Figuras 3 e 4).

As quinolonas que apresentam um segundo átomo de flúor, localizado na posição 8, como o lomefloxacino e o esparfloxacino são consideradas quinolonas de terceira geração. Possuem meia-vida mais longa que as demais fluorquinolonas, sendo administradas somente uma vez ao dia. Atualmente, o lomefloxacino<sup>98</sup> (Figura 4) é o único derivado de terceira geração comercializado no Brasil.

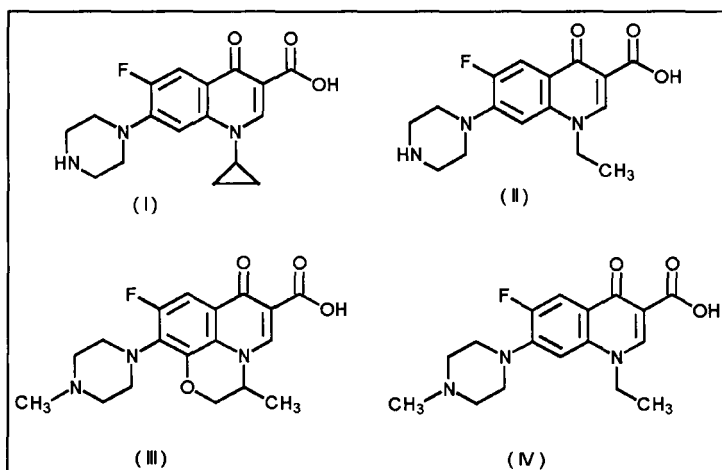


FIGURA 3 - Estrutura química de algumas fluorquinolonas - (I) ciprofloxacino; (II) norfloxacino; (III) ofloxacino; (IV) pefloxacino.

O norfloxacin, sintetizado em 1978, deu início à nova era de derivados quinolônicos.<sup>78</sup> O pefloxacin, sintetizado em 1979, e o ofloxacin em 1981, embora possuam melhor absorção oral, têm o mesmo espectro de atividade antibacteriana.<sup>65, 101, 118</sup> Os novos fluorquinolônicos sintetizados estão sendo utilizados clinicamente para diferentes processos infecciosos, inclusive os do trato respiratório.

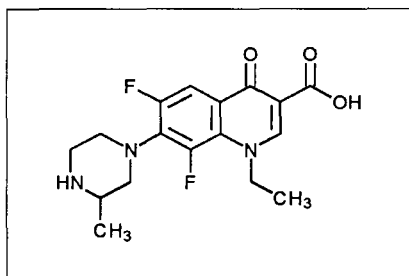


FIGURA 4 - Estrutura química do lomefloxacin, quinolona de terceira geração comercializada no Brasil.

A Figura 5 representa a classificação química dos derivados quinolônicos.<sup>18</sup>

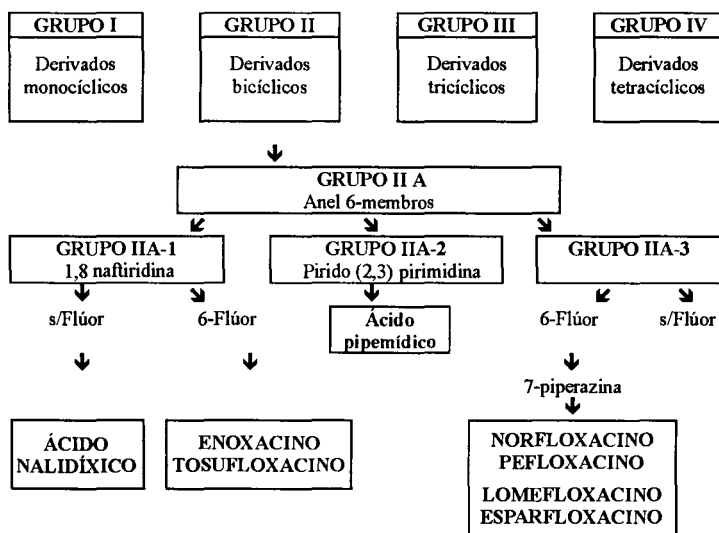


FIGURA 5 - Classificação química dos derivados quinolônicos.<sup>18</sup>

A estrutura mínima, que confere atividade às quinolonas, consiste de um anel piridona associado a grupamento carboxílico,<sup>18</sup> que está apresentada na Figura 6.

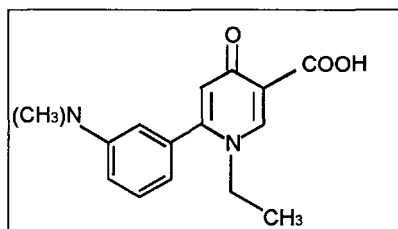


FIGURA 6 - Estrutura mínima responsável pela atividade das quinolonas.<sup>18</sup>

O esparfloxacino, ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,8-difluór-1,4-diidro-7-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-oxo-quinolino-3-carboxílico (Figura 7), é um agente antibacteriano de amplo espectro e potente atividade contra bactérias Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* inclusive cepas metilina resistentes (MRSA), bactérias Gram-negativas, não fermentadoras de glicose, anaeróbios, *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp e *Mycobacterium* spp.<sup>8, 87, 112, 122, 144, 157, 162</sup>

Geralmente, o esparfloxacino é mais ativo que outros derivados quinolônicos, como ofloxacino, enoxacino e norfloxacino, diferindo destes derivados pela presença de grupamento amino na posição C-5 do anel quinolínico. Além disso, os dois átomos de flúor em posições C-6 e C-8, associados ao anel piperazínico no C-7, conferem impedimento estérico à conformação de esparfloxacino e aumentam qualitativa e quantitativamente o espectro de atividade antimicrobiana. Pela análise cristalográfica de raios X, observou-se que o anel piperazinil é perpendicular ao anel quinolônico, assim como a ciclopropila do C-3. Já o oxigênio da carbonila forma ligações intramoleculares com os hidrogênios dos grupamentos carboxílico e aminico.<sup>100</sup>

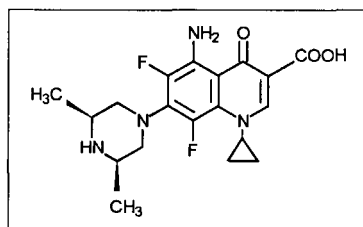


FIGURA 7 - Estrutura química do esparfloxacino.

## 2 Atividade farmacológica

A Figura 8 apresenta a classificação segundo o espectro de atividade biológica dos derivados quinolônicos, que pode ser representada de acordo com sua transformação biológica.<sup>18</sup>

No caso de, no máximo, 5% da dose do fármaco ser detectada como metabólito, a molécula é considerada "não significativamente metabolizada". Ainda de acordo com os autores,<sup>18</sup> os Grupos I e II consistem nos primeiros derivados que são identificados pelas características farmacocinéticas desfavoráveis e baixa atividade *in vitro*. Já os novos derivados pertencem aos Grupos III e IV, que além de perfis farmacocinéticos melhores que resultam em concentrações séricas elevadas e baixas concentrações inibitórias mínimas, possuem atividade em infecções sistêmicas.<sup>18</sup>

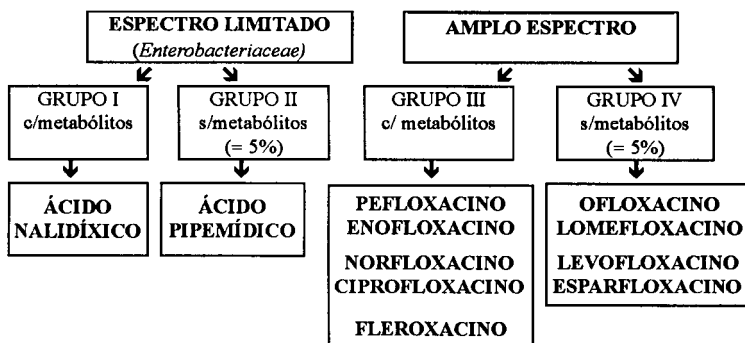


FIGURA 8 - Classificação dos derivados quinolônicos segundo seu espectro de atividade biológica relacionada ao tipo de biotransformação.<sup>18</sup>

Por meio de modificações estruturais foram sintetizadas as quinolonas de segunda geração, que apresentaram aumento da atividade antibacteriana. As propriedades físico-químicas caracterizam as diferentes propriedades farmacocinéticas conduzindo às atividades terapêuticas e, também, aos efeitos colaterais.<sup>159</sup> Pesquisas futuras<sup>161</sup> procurarão obter compostos com atividade contra microrganismos de difícil tratamento como as micobactérias,<sup>20</sup> *Chlamydia pneumoniae*,<sup>110, 111</sup> *Mycoplasma*, *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>60</sup> *Xanthomonas maltophilia*, *Alcaligenes* e *Legionella*.

A atividade de diferentes quinolonas diante de inúmeras cepas bacterianas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella subgenus*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, meticilina resistentes e meticilina sensíveis (MRSA e MSSA), *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* e *Streptococcus pneumoniae*, foi avaliada.<sup>59, 124</sup> Também neste estudo,<sup>59</sup> o esparfloxacino apresentou maior atividade contra todas as bactérias Gram-positivas testadas. A eficácia de esparfloxacino ante cepas multi-resistentes de *Streptococcus pneumoniae* foi demonstrada em modelo biológico utilizando camundongos.<sup>10</sup>

Como outros fármacos com volume de distribuição elevado, o esparfloxacino possui boa distribuição e penetração nos tecidos e secreções, alcançando concentrações que inibem o crescimento das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, podendo ser eficaz no tratamento de doenças respiratórias, infecções dermatológicas, doenças sexualmente transmissíveis, infecções biliares, peritonias e gênito-urinárias.<sup>144</sup> Quando a atividade do esparfloxacino é comparada à do ciprofloxacino, o primeiro é mais ativo contra as cepas isoladas de *Bacterioides fragilis* e *Clostridium*, e menos ativo contra *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*.<sup>14, 30, 79, 80, 106, 127</sup> O esparfloxacino apresentou maior atividade em relação a outras quinolonas e atividade semelhante à minociclina e à doxiciclina *in vivo* e *in vitro* contra *Chlamydia trachomatis*.<sup>110</sup> Diante dos microrganismos *B. fragilis* e *E. coli*, as fluorquinolonas esparfloxacino e ciprofloxacino demonstraram, também, boa atividade.<sup>31</sup>

O esparfloxacino apresenta boa penetração em neutrófilos humanos, em que a concentração intracelular é superior à extracelular,<sup>51</sup> causando redução significativa de *S. aureus* intracelular na concentração de 0,5 mg.

A administração de uma dose diária de 200 a 300 mg de esparfloxacino é efetiva no tratamento de diferentes doenças bacterianas como infecções do trato respiratório,<sup>60</sup> pneumonias bacterianas,<sup>73</sup> enterites infecciosas,<sup>133</sup> infecções do trato urinário, infecções dermatológicas, otites e infecções cirúrgicas.<sup>104</sup>

O esparfloxacino apresentou excelente atividade contra cepas de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *G. vaginalis*, *M. hominis* e *U. urealyticum*, incluindo cepas tetraciclina-resistentes, para os quais mostrou ser a mais potente das quinolonas testadas.<sup>84</sup> Tratamentos utilizando dose única diária de 300 mg via oral, durante 3 a 14 dias, em homens com uretrites sexualmente transmissíveis causadas principalmente por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, demonstraram a eficácia desse fármaco.<sup>151</sup>

O esparfloxacino, em concentração de 0,5 µg/ml, inibiu 90% de *Acnetobacter* sp, *A. hydrophila*, *C. diversus*, *Enterobacter* sp, *E. coli*, *Klebsiella* sp, *P. vulgaris* e *S. marcescens* isolados de pacientes com câncer.<sup>134</sup> Foi

moderadamente ativo contra *Pseudomonas* sp, *Proteus* sp e *C. freundii*. Também inibiu mais de 90% de estafilococos, inclusive cepas meticilina-resistentes e coagulase negativa em concentrações de 0,12 µg/ml e mais de 90% de estreptococos, inclusive *S. pneumoniae*, em concentração de 1 µg/ml. Apresenta concentrações inibitórias mínimas para 50% e 90% contra pneumococos, incluindo cepas meticilina-resistentes, de 0,25 e 0,5 µg/ml, respectivamente.<sup>146</sup> Esta fluorquinolona foi mais ativa que o temafloxacino, ofloxacino e ciprofloxacino; demonstrando ser tão ativa quanto a vancomicina.

Em 1994, novas quinolonas com maiores valores de meia-vida, o que permite somente uma administração diária, receberam a aprovação para uso terapêutico.<sup>5</sup> São elas: fleroxacino (AM 833, RO 23-6240, Roche), esparfloxacino (AT-4140, Warner-Lambert) e rufloxacino (MF 934, Smith Kline-Beecham). Para duas administrações diárias foram liberadas pefloxacino (EU 5306, RB 1589, Rhône-Poulenc-Rorer), levofloxacino (DR 3355, Daiichi) e succinil norfloxacino (Farmades). Para uso tópico foram colocadas no mercado norte-americano irloxacino (E-3432, Esteve) e nadifloxacino (OPC-7251, Otsuka).

Além disso, um grande número de novas fluorquinolonas está em fase pré-clínica de estudos em várias etapas de desenvolvimento. As pesquisas têm sido voltadas para a busca de derivados mais potentes, menor incidência quanto à resistência dos microrganismos, melhor penetração no fluido cérebro-espinhal/SNC e maior tolerância pelo paciente.<sup>5</sup>

O objetivo da associação de fluorquinolonas com outros agentes antimicrobianos é aumentar o espectro de atividade dos produtos. Dessa forma, a associação de fluorquinolonas com β-lactâmicos, macrolídeos, clindamicina ou imidazóis não causou antagonismo. A utilização de fluorquinolonas com aminoglicosídeos é realizada quando estes não são inibidos pela fluorquinolona. Quanto às penicilinas, a associação pode ser benéfica, mas ainda não há resultados conclusivos.<sup>115</sup> As fluorquinolonas também vêm sendo utilizadas em tratamentos profiláticos.<sup>93, 160</sup>

As concentrações inibitórias mínimas de esparfloxacino diante de inúmeros microrganismos estão apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1 – Concentrações inibitórias mínimas (CIM) de esparfloxacino diante dos microrganismos

Microorganismo	CIM (µG/ml)	Referências
<i>Acetobacter calcoaceticus</i>	0,1	79
<i>Bacillus</i> sp	0,25	14



Continuação

Microorganismo	CIM ( $\mu\text{G/ml}$ )	Referências
<i>Bacterioides fragilis</i>	1,56	79
	2,0	14, 28
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0,0125	79
<i>Chlamydia</i>	0,031-0,063	107
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,05	110
<i>Citrobacter freundii</i>	0,5	28
	1,0	14
	1,56	79
<i>Clostridium sp</i>	4,0	14, 17
<i>Clostridium difficile</i>	6,25	79
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5	28
	0,78	79
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,12	28, 14
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25	79
<i>Enterococcus sp</i>	0,2	79
<i>Escherichia coli</i>	0,016	2
	0,03-0,05	28, 50, 17
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,0125	2, 17, 28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,1	17
	0,25	2
<i>Legionella spp</i>	0,0125-0,05	107, 50
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,0	14
	2,0	28
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,016	2
<i>Morganella morganii</i>	0,2	79
	0,25	28
	0,5	14
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	0,3	107
<i>Mycobacterium pneumoniae</i>	0,1	107
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,1	107
<i>Mycoplasma</i>	0,0125-0,2	107
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,0125	107, 28
<i>Neisseria meningitidis</i>	<0,008	14
não fermentadores de glicose ( <i>Xanthomonas</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Flavobacterium</i> e <i>Brucella</i> )	0,025-0,78	107
<i>Peptostreptococcus sp</i>	1,0	17

Continuação

Microorganismo	CIM (µG/ml)	Referências
<i>Proteus mirabilis</i>	0,39	17
	0,5	2
<i>Proteus vulgaris</i>	0,39	79
	0,5	14
<i>Providencia rettgeri</i>	1,56	79
	2,0	14
<i>Providencia stuartii</i>	0,2	79
	2,0	28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25	14
	1,0	2
	2,0	28
	3,13	17, 79
<i>Pseudomonas cepacia</i>	12,5	79
<i>Rickettsia conorii</i>	0,25-0,5	129
<i>Rickettsia rickettsii</i>	0,12-0,25	129
<i>Salmonella</i> sp	0,063	2, 28
<i>Serratia marcescens</i>	2,0	14
	4,0	2
	12,5	79
<i>Shigella</i> sp	0,016	2
	0,025	79
	0,06	28
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1	107
	0,13	14
	0,25	2, 28
<i>Staphylococcus aureus</i> metilicina resistentes	0,125	145
	0,25	28
	8,0	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,1	17
	2,0	14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5	14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,2	17, 28
	0,25	2
	0,5	145
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,39-0,78	79, 14, 107, 28, 145
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	0,5	28
	0,78	79
	2,0	14, 50

### 3 Mecanismo de ação

O ácido nalidíxico (Figura 2), sintetizado acidentalmente em 1962 durante a síntese da cloroquina,<sup>85</sup> foi o precursor de importantes descobertas que contribuíram para a rápida expansão das quinolonas. O primeiro fato foi a identificação da enzima DNA girase ou topoisomerase II por Gellert et al.<sup>52</sup> em 1976, que levou ao conhecimento do mecanismo de ação das quinolonas que inibem dois monômeros A e dois monômeros B das DNA topoisomerasas das células bacterianas. A DNA girase é uma enzima essencial para as bactérias e está relacionada ao enovelamento da dupla fita de DNA e à replicação do DNA bacteriano.<sup>9</sup> A subunidade A é responsável pelo relaxamento da dupla hélice e, associada à subunidade B, é responsável pela abertura e fechamento da dupla-fita de DNA.<sup>66, 67, 142</sup> A subunidade B envolve a hidrólise de ATP, que fornece energia para a reação de enovelamento.<sup>22</sup>

A utilização inadequada de antibióticos tanto nos hospitais como na comunidade em geral está associada ao desenvolvimento de resistência bacteriana, o que dificulta o tratamento antimicrobiano apropriado.<sup>69, 105</sup>

A resistência às novas quinolonas pode estar relacionada a somente uma quinolona, a um certo número de quinolonas ou à quinolona e outros antibióticos.<sup>125, 138</sup> Assim, as quinolonas podem induzir diferentes tipos de resistência na célula bacteriana.<sup>1</sup> Essa resistência parece resultar da diminuição da afinidade da quinolona pela subunidade A da girase ou pela alteração da permeabilidade da parede celular por causa da perda de proteínas.<sup>52</sup>

A resistência às quinolonas pode ser resultante de modificações à sua permeação. Os genes *nfx B* e *cfx B*, que diminuem a expressão de *OmpF* (*outer membrane protein*), causam diminuição do acúmulo de norfloxacinolona nas células.<sup>6</sup>

Em estudo sobre a susceptibilidade de *S. aureus* metilicina-resistentes diante de quinolonas,<sup>80</sup> os autores referem que existe outro mecanismo de resistência dos microrganismos, além da resistência devida aos genes *norA*, *gyrA* e *gyrB*.

Muitos trabalhos têm sido publicados relatando o aumento de resistência de vários microrganismos às novas fluorquinolonas.<sup>21, 33, 72</sup> A utilização cuidadosa desses fármacos, em doses adequadas, é necessária a fim de minimizar a resistência a esta promissora classe antimicrobiana.<sup>148</sup> O número de cepas de *P. aeruginosa* resistentes ao ciprofloxacino aumentou de 6% para 33%; enquanto o de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* permaneceu sensível.<sup>141</sup>

Mutações no gene *gyrA* em *S. aureus* apresentaram resistência a novas quinolonas. Resultados similares foram obtidos com *P. aeruginosa*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella* e *Citrobacter freundii*.<sup>66, 114</sup>

A atividade bactericida das quinolonas é reduzida significativamente quando a síntese protéica ou RNA é inibida. É importante ressaltar que a identificação da DNA girase conduziu ao desenvolvimento de novos compostos quinolônicos.<sup>5</sup> Outro ponto que contribuiu ao rápido desenvolvimento dessa classe de fármacos foi a possibilidade de funcionalização dos núcleos de 4-quinolonas.<sup>114</sup> A molécula foi modificada na posição N-1 e diferentes grupamentos foram adicionados em C-6, C-7 e C-8. Essas modificações levaram a alterações na atividade antimicrobiana, propriedades metabólicas e farmacocinéticas das quinolonas.

#### 4 Relação estrutura-atividade

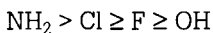
A primeira revisão sobre a estrutura de derivados do ácido nalidixico foi publicada em 1977 por Albrecht. Desde então, mais de 7.000 derivados têm sido relatados na literatura.<sup>18</sup> Muitos trabalhos vêm sendo publicados abordando a relação estrutura atividade.<sup>7, 25, 29, 40</sup>

A potência antibacteriana é fortemente influenciada pelo impedimento estérico do substituinte em N-1.<sup>18</sup> Foi demonstrado que para boa atividade é necessário, na posição 1, a presença de grupamento como a etila, por exemplo no caso do enofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino e pefloxacino. A substituição do grupamento etila por ciclopropila resultou no ciprofloxacino, que possui atividade 2 a 8 vezes maior. O parâmetro "sterimol length [L]" encontrado por Koga et al.<sup>78</sup> para os substituintes da posição 1 é  $L = 4,2$ . Dessa forma, quinolonas que possuem grupamento etila ( $L = 4,11$ ), 2-fluoroetila ( $L = 4,24$ ), vinila ( $L = 4,24$ ), metoxila ( $L = 3,98$ ), ciclopropila ( $L = 4,14$ ), isopropila ( $L = 4,11$ ) e *t*-butila ( $L = 4,11$ ) exibiram forte atividade. Substituintes como metila, ciclobutila, ciclopentila ou fenila na posição 1 reduziram a atividade do composto.<sup>38, 39</sup>

A posição 2 não possui substituintes em razão de sua proximidade com o sítio de ligação enzimático,<sup>18</sup> que é o conjunto de grupamentos carboxílico em C-3 e carbonílico em C-4. Tais grupamentos são essenciais para a interação com a DNA girase.<sup>142</sup> Entre as novas quinolonas não há modificações nos substituintes da posição 4 e tem-se conhecimento que a carbonila é necessária para a manutenção da atividade.<sup>7</sup>

A introdução de substituintes na posição 5, como os grupamentos hidroxila, metoxila, metiltio, metila, amino e halogênios geralmente diminuem a atividade. Somente o grupamento amino nas 6,8-difluór-1-ciclopropilquinolonas melhora a potência de atividade antibacteriana contra Gram-positivas e negativas.<sup>38, 100</sup>

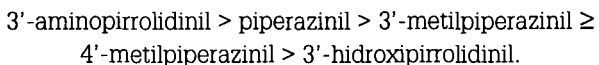
A atividade diminui na seguinte ordem de substituição<sup>100</sup> em C-5:



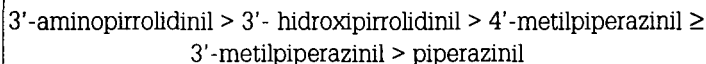
O átomo de flúor na posição 6 favorece a ligação da enzima DNA girase e aumenta a penetração na célula bacteriana.<sup>29</sup> A substituição do flúor da posição 6 por qualquer outro substituinte resulta na diminuição de atividade antibacteriana.<sup>78, 106</sup>

Os substituintes da posição 7 estão diretamente associados às propriedades das quinolonas, bem como ao espectro de atividade antibacteriana, biodisponibilidade e efeitos colaterais. O anel piperazínico ligado ao C-7 melhora a afinidade com o local específico da enzima DNA girase,<sup>147</sup> mas não confere boa absorção oral. Esse problema pode ser diminuído com a introdução de metilas no anel piperazínico, que aumenta a atividade *in vivo* como no esparfloxacino.

Os derivados com átomo de flúor na posição 6 e um grupamento piperazínico na posição 7 apresentam maior atividade antibacteriana, inclusive contra bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas* e Gram-positivas como *Staphylococcus aureus*. A introdução de substituintes no C-7 melhora a atividade antibacteriana com grupamento básico, que é necessário, especialmente, para a atividade *in vivo*. A atividade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas decresce na seguinte seqüência destes compostos:<sup>18</sup>



Já contra Gram-positivas a atividade antibacteriana decresce na seguinte ordem:

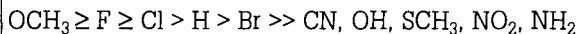


O grupamento 3'-aminopirrolidinil como 7-substituinte aumenta a potência *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e *P. aeruginosa*. Entretanto, a atividade *in vivo* não corresponde à *in vitro*, em razão das propriedades físicas, como a baixa solubilidade em água e a pouca absorção oral. A introdução de grupamentos metila procura modificar tais características físicas.<sup>137</sup> Quinolonas com grupamentos não cíclicos na posição 7, como amino, alquiloxila, alquiltio e ariltio, não mostraram boa atividade,<sup>7</sup> enquanto o grupamento 4-piridil na posição 7 aumenta a potência contra bactérias Gram-positivas.

A introdução de um halogênio como flúor, cloro ou bromo na posição 8 aumenta a potência antibacteriana, especialmente contra Gram-positivas.<sup>39</sup> A adição de um átomo de flúor na posição C-8 aumenta a absorção oral,<sup>18</sup> e o flúor da posição C-8 é responsável pela maior atividade *in vitro* e *in vivo* dos derivados.<sup>39</sup> Os compostos com substituintes na posição 8 possuem a seguinte ordem para atividade *in vitro* contra bactérias Gram-negativas:



e contra Gram-positivas:



As rotas metabólicas variam de acordo com a molécula e, especialmente, com o substituinte em N-1. A fim de evitar a transformação metabólica desse anel, grupamentos metila têm sido introduzidos nas posições 3 e 5, como, por exemplo, o esparfloxacino.<sup>18</sup>

O isômero (-) ofloxacino é 8 a 128 vezes mais potente que o isômero (+), enquanto outros isômeros apresentam pouca ou, até mesmo, nenhuma diferença na atividade, como no caso do temafloxacino, para o qual os isômeros possuem atividade antibacteriana *in vivo* semelhantes.<sup>18</sup>

Por meio dessas modificações estruturais, foram sintetizadas quinolonas com maior atividade antibacteriana e com propriedades físico-químicas que conferem diferentes características farmacocinéticas e terapêuticas.<sup>159</sup>

## 5 Características farmacocinéticas

O esparfloxacino, massa molecular 392,4, em condições fisiológicas apresenta  $pK_a$  de 6,27 e 8,80, sendo estável no plasma e na urina,<sup>83</sup> por 24

horas a 37°C e por 28 dias a -20°C. Esta fluorquinolona é bem absorvida no duodeno, jejuno, íleo e cólon, ao contrário do estômago. O fármaco atravessa a membrana intestinal por dois mecanismos, ou seja, processo passivo e sistema mediador dipeptídeo. A disponibilidade sistêmica após dose oral é de 60% em ratos e de 80% a 90% em cães e macacos.<sup>57</sup>

A concentração máxima plasmática e a área sob a curva de concentração *versus* tempo (ASC) aumentam linearmente com o aumento da dose oral até 400 mg. Porém, em doses de 600 e 800 mg há uma leve diminuição da biodisponibilidade do esparfloxacino, provavelmente, por causa da saturação do processo não passivo envolvido na absorção. Uma concentração plasmática máxima de 1,40 mg/l foi verificada por Bron et al.<sup>17</sup> após a administração oral de 400 mg. O *steady-state* é atingido na segunda hora<sup>9</sup> após a administração de 400 mg/dia.

Aproximadamente 37% de esparfloxacino é ligado às proteínas plasmáticas, após dose única oral de 400 mg em voluntários sadios. O grau de ligação não parece ser afetado pela administração do fármaco a 200 mg duas vezes ao dia.<sup>136</sup> A característica mais importante em estudos farmacocinéticos é a meia-vida prolongada.<sup>102, 108, 133</sup> A lenta eliminação do esparfloxacino pode estar relacionada à circulação entero-hepática<sup>95</sup> de aproximadamente 40% e eliminação extra-renal,<sup>133</sup> como foi demonstrado em estudos *in vivo*. Pela eliminação de 13% a 21% na urina e 21% a 80% nas fezes, após dose única oral de 10 mg/kg, o comportamento de esparfloxacino com <sup>14</sup>C em ratos foi determinado.<sup>96</sup> Em estudos com <sup>14</sup>C-esparfloxacino em doses repetidas de 10 mg/kg durante 14 dias em ratos, a eliminação diária do fármaco foi de 20% na urina e 73% nas fezes.<sup>96</sup>

A distribuição de esparfloxacino no fluido cérebro-espinhal foi avaliada em pacientes com disfunções renais.<sup>75</sup> A razão entre a concentração do fluido cérebro-espinhal e a plasmática é de aproximadamente 0,25 e 0,35 respectivamente, para doses única e continuada. Estas concentrações são inferiores às do ofloxacino e fleroxacino, o que pode significar menor incidência de efeitos adversos no nível de SNC.

Após administração única de esparfloxacino, o composto, rapidamente absorvido, é distribuído nos tecidos em concentrações mais elevadas do que os níveis plasmáticos, biotransformado como glicuronídeo e excretado principalmente pela bile.<sup>48, 95, 116</sup> A eliminação de esparfloxacino ocorre, principalmente por via extra-renal,<sup>48</sup> ou seja, 1/3 foi eliminado pela urina e 2/3, pelas fezes. Além da eliminação renal e extra-renal, o esparfloxacino possui biotransformação hepática, excreção biliar e secreção transluminal através da mucosa entérica.<sup>144</sup>

A biotransformação de esparfloxacino ocorre no grupamento carboxílico no C-3, no qual produz um conjugado glicurônico.

O volume de distribuição aparente (Vd/F) de esparfloxacino é elevado, com faixa de 4,3 a 5,5 l/kg, quando comparado a outras quinolonas como ciprofloxacino (1,7-1,9 l/kg),<sup>41</sup> enoxacino (1,6-2,9 l/kg),<sup>26</sup> fleroxacino (1,4 l/kg)<sup>149, 163</sup> e ofloxacino (1,3 l/kg).<sup>90</sup>

O esparfloxacino, secretado pela saliva e líquido lacrimal, possui excelente distribuição tecidual e penetração nos fluidos extracelulares.<sup>109</sup> As concentrações salivares de esparfloxacino correspondem a 66%-70% das concentrações plasmáticas, o que pode indicar a saliva para a monitorização terapêutica do fármaco.

As fluorquinolonas possuem valores de meia-vida maiores que os do seu precursor, o ácido nalidixico, que é de 2 horas. A  $t_{1/2}$  do ciprofloxacino é de 3-4 horas; norfloxacino, 3-4h 30min; ofloxacino, 6-7 horas; e o pefloxacino, 10-14 horas. A  $t_{1/2}$  do esparfloxacino é de 16-20 horas,<sup>17, 144</sup> sendo considerada longa quando comparada a outras quinolonas, o que favorece a administração de dose diária. O  $t_{máx.}$  de novos quinolônicos encontra-se entre 1 e 4 horas após a administração.<sup>90, 109</sup>

## 6 Toxicidade

A toxicidade das novas quinolonas é baixa e, quando comparada a de outros agentes antimicrobianos, é bastante segura. Distúrbios gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dispepsia são os mais frequentes, em cerca de 2% a 5% dos pacientes em tratamento. São relatadas poucas reações no nível de sistema nervoso central (1% a 2%), como cefaléia, tontura e insônia. Os efeitos neurotóxicos, como depressão, alucinações e reações psicóticas são raros (inferiores a 0,5%) e reversíveis com o término do tratamento. Da mesma forma, as reações de hipersensibilidade são muito pouco frequentes, ou seja, 0,4% a 1% dos pacientes tratados, e incluem reações alérgicas, urticária, eritema, erupções e fototoxicidade, como também os relatos de hipotensão, taquicardia, anemia, leucopenia, trombocitopenia e reações nefrotóxicas.

A incidência de fototoxicidade causada pelas fluorquinolonas, que ocorre com frequência de 0,025% a 15%, vem sendo investigada. A melhor hipótese está relacionada com a interação entre a luz e a fluorquinolona, que resulta na formação de produtos de fotodegradação e radicais oxigenados.<sup>35</sup> Tais produtos podem ser causadores de danos nos tecidos.<sup>89</sup> A fototoxicidade de quinolonas foi demonstrada em estu-



dos<sup>11, 40, 46, 55, 126, 155</sup> que apontam quinolonas de primeira geração, como ácido nalidixico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, cinoxacino e rosoxacino, e quinolonas de segunda geração, como enofloxacino, fleroxacino, norfloxacino e ofloxacino. Nesse mesmo estudo, os autores referem que o ciprofloxacino não induziu fototoxicidade nas mesmas concentrações utilizadas para as outras quinolonas. Porém, o potencial fototóxico do ciprofloxacino foi demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo*.<sup>44</sup>

Em estudo sobre a penetração de esparfloxacino no humor aquoso após administração oral em 28 pacientes, não foi observada a ocorrência de qualquer efeito adverso, provavelmente por causa da pequena quantidade de amostra administrada ou pelo curto período de tratamento.<sup>17</sup> Porém, em estudo realizado entre 1990 e 1992 no Sparfloxacina Investigator's Brochure-Rhône-DPC – Europe, com 4.087 pacientes submetidos a longas exposições em terapias, foi observado que 198 pacientes, ou seja, 4,8%, apresentaram algum efeito adverso. Os mecanismos desses efeitos ainda não foram determinados,<sup>77</sup> podendo estar envolvidos com as próprias substâncias ou com os produtos formados pela incidência de radiação UV. Esses produtos podem ser tóxicos ou instáveis ou reagir e formar derivados também tóxicos.<sup>61</sup> A fotossensibilidade induzida por fármacos é geralmente iniciada pela absorção de energia luminosa pelas substâncias que então provocam reações químicas no organismo. São três os possíveis mecanismos de reações fototóxicas: fármacos ativados ligam-se covalentemente ao DNA e às proteínas; os produtos formados por fotodegradação provocam lesões no organismo; e, finalmente, fármacos transferem a energia absorvida a moléculas de oxigênio, formando oxigênio reativo que causa danos inespecíficos ao organismo.<sup>43</sup> A fototoxicidade das fluorquinolonas pode ser dependente de espécies com oxigênio reativo.<sup>18</sup>

Os produtos de degradação de fármacos podem ser causadores de toxicidade, porém substâncias altamente estáveis podem desencadear problemas ambientais.<sup>168</sup>

Em relação aos produtos de fotodegradação, a substituição do flúor ou hidrogênio da posição 8 do núcleo quinolínico por metoxila pode aumentar a estabilidade à luz UV-A e diminuir a fototoxicidade em camundongos.<sup>92, 94</sup>

As quinolononas antibacterianas têm sido sintetizadas há três décadas, desde a descoberta do ácido nalidixico. Entretanto, poucos trabalhos têm sido publicados sobre os produtos de degradação.<sup>27, 94, 123, 153, 168</sup>

A fotodegradação do ácido nalidixico foi avaliada em diversos trabalhos<sup>55, 152</sup> e pode ser decorrente de mecanismos via radicais livres,

que resultam em produtos incluindo derivados descarboxilados.<sup>47, 103</sup> Esses produtos podem levar, além da diminuição de atividade do fármaco, à ocorrência de reações adversas.<sup>35, 139, 140</sup> A Rhône-Poulenc refere que a fototoxicidade ocorre ainda com elevada frequência, apesar de o esparfloxacino apresentar toxicidade menor que o ácido nalidixico em ensaios com animais.<sup>117</sup>

Uma vez que as reações de fotossensibilidade são observadas como efeitos adversos, após a terapia com quinolonas, é importante avaliar o potencial tóxico dos produtos de fotodegradação. A degradação pode ser evitada protegendo o fármaco da luz natural e/ou artificial. Dessa forma, tais produtos devem ser armazenados em frascos de vidro âmbar para minimizar a perda de atividade terapêutica desses poderosos agentes antibacterianos.<sup>153</sup>

## **7 Reações adversas**

Em pesquisa sobre a frequência de efeitos colaterais em 1.540 pacientes em tratamento com norfloxacino, os autores verificaram que aproximadamente 1% dos pacientes precisaram interromper o tratamento por causa das reações apresentadas, que incluíam náuseas (1,9%), cefaléia (1,2%), tontura (1,2%) e desconforto no trato gastrointestinal como dispepsia, vômito e flatulência (0,3%).<sup>32, 37, 113</sup> Também foram descritas reações inflamatórias associadas à precipitação de complexos do fármaco nos túbulos renais.<sup>132</sup>

Em razão das reações adversas apresentadas, o temafloxacino, desenvolvido pelo Laboratório Abbott e aprovado pela FDA, em janeiro de 1992, foi retirado do mercado em junho do mesmo ano, por causa da síndrome que consistia em hemólise associada à disfunção renal, coagulopatia ou disfunção hepática, conhecida como síndrome do temafloxacino.<sup>34, 89</sup> Trovafloxacino, licenciado no Canadá pela Pfizer sob o nome comercial de Trovan<sup>®</sup>, também foi retirado do mercado pouco tempo após o lançamento, em junho de 1999, em virtude de reações adversas.

Como podem afetar o desenvolvimento de cartilagens, as fluorquinolonas são contra-indicadas para crianças, adolescentes, gestantes e lactantes.<sup>82</sup>

## **8 Interações medicamentosas**

Desde o primeiro relato de interação do ciprofloxacino com antiácidos contendo alumínio ou magnésio,<sup>63</sup> em 1985, muitos trabalhos têm

sido desenvolvidos para avaliar o efeito sobre a biodisponibilidade de fluorquinolonas, que é diminuída diferentemente para cada uma, mostrando ser dose-dependente.<sup>3</sup> O mecanismo de inibição ainda não foi elucidado, mas talvez esteja associado à quelação da quinolona com o cátion.<sup>144</sup> A co-administração de 200 mg de esparfloxacino com 1 g de hidróxido de alumínio diminuiu a concentração plasmática do fármaco, todavia a  $t_{1/2}$  não foi afetada pelo antiácido.<sup>143</sup> Comparada a outras quinolonas, a concentração de esparfloxacino é pouco afetada em presença de hidróxido de magnésio ou de alumínio.

A interação de fluorquinolonas com alimentos e medicamentos antiácidos, antiúlcera, antagonistas de receptores  $H_2$ , como a ranitidina; antimuscarínicos como a pirenzepina, o sulfato ferroso e outros é apresentado em trabalho de revisão.<sup>36</sup>

A co-administração de algumas quinolonas como ciprofloxacino, enoxacino, pefloxacino e tosufloxacino com teofilina produz o aumento das concentrações plasmáticas do broncodilatador,<sup>128, 164</sup> como consequência da inibição da biotransformação hepática desse fármaco. Esse efeito ocorre também na presença de cafeína ou varfarina.

Ao contrário de outras fluorquinolonas, a administração concomitante de esparfloxacino com a teofilina não alterou os parâmetros farmacocinéticos, assim como não foi afetada a excreção urinária da teofilina e seus metabólitos.<sup>150</sup> Isso indica que o esparfloxacino não interfere no sistema citocromo P450. Da mesma forma, o fembufeno, antiinflamatório não esteróide, provoca aumento na neurotoxicidade de outras quinolonas, como o enoxacino, o qual inibe a ligação do ácido gama aminobutírico (GABA) com as membranas sinápticas levando à excitação do SNC e, eventualmente, às convulsões. O esparfloxacino não interage com o fembufeno.<sup>37</sup>

A probenecida bloqueia a secreção tubular de compostos aniônicos como as penicilinas. A administração de probenecida diminui a depuração (*renal clearance* -  $CL_R$ ) das quinolonas, prolongando a  $t_{1/2}$  e aumentando a área sob a curva (ASC). Tal fato sugere que a secreção tubular possui importante papel na excreção das quinolonas. No caso do esparfloxacino 200 mg, o  $CL_R$  e o ASC não foram alterados após administração de 1,5 g de probenecida, o que indica que a excreção renal desse fármaco difere das outras quinolonas, as quais sofrem secreção tubular, enquanto o esparfloxacino é reabsorvido nos túbulos distais dos néfrons.<sup>144</sup> Dessa forma, o comportamento renal diferenciado em relação a outras quinolonas pode explicar o maior tempo de meia-vida desse fármaco.

Por praticamente não possuir interações com outros fármacos e ser um agente antimicrobiano eficaz e seguro, o esparfloxacino poderá ser uma importante ferramenta na terapêutica. Tais fatos corroboram a necessidade de que sejam realizados maiores estudos com essa classe de fármacos.

## 9 Quinolonas contra infecções causadas por micobactérias

As doenças micobacterianas são alvo de constante interesse nos países desenvolvidos. Dessa forma, a tuberculose, após um período de declínio, reemergiu em razão da estrutura social da população e à epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).<sup>15</sup> A SIDA é responsável pelo aumento das micobacterioses atípicas, particularmente as causadas pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*. Em estudos utilizando cepas de *M. tuberculosis*, o norfloxacino e o pefloxacino foram pouco ativos,<sup>88</sup> enquanto o ciprofloxacino e o ofloxacino apresentaram boa atividade.<sup>70</sup> Novas quinolonas, como o esparfloxacino, são mais ativas *in vitro*, além de possuírem atividade contra micobactérias que desenvolvem-se no interior de macrófagos.<sup>121, 130, 131</sup> A atividade *in vitro* das fluorquinolonas está sendo confirmada por meio de modelos animais, inclusive para demonstrar a potência antibacteriana de quinolonas contra *M. leprae*.<sup>49, 56, 88, 99</sup>

A CIM<sub>50</sub> de 0,06 mg/l para o esparfloxacino diante da *M. tuberculosis*,<sup>167</sup> foi inferior às encontradas em outras quinolonas testadas: clinafloxacino 0,125; levofloxacino 0,25; ciprofloxacino 0,25; e ofloxacino 0,5mg/l. Somente o esparfloxacino e o clinafloxacino apresentaram CIM<sub>50</sub> de 0,5 e 1 mg/l e CIM<sub>90</sub> de 1 e 2 mg/l, relativamente baixas quando testadas em *M. tuberculosis* multi-resistente. Quando as quinolonas foram testadas contra *M. kansasii*<sup>62</sup> e *M. scrofulaceum*, o esparfloxacino apresentou a menor CIM<sub>50</sub>, ou seja, 1 e 0,5 mg/l, respectivamente e CIM<sub>90</sub> de 2 e 1 mg/l. As outras quinolonas testadas apresentaram CIM<sub>90</sub> superiores a 4 mg/l. No ensaio utilizando o complexo *M. avium-intracellulare* e *M. chelonae*, todas as quinolonas apresentaram CIM<sub>90</sub> superiores a 8 mg/l.

O aumento da incidência de tuberculose e infecções micobacterianas atípicas, especialmente em pacientes aidéticos, vem sendo acompanhado pelo aumento de resistência dos microrganismos aos agentes quimioterápicos.<sup>68</sup>

Fluorquinolonas como ciprofloxacino, norfloxacino e ofloxacino não inibiram o *M. avium*, porém a atividade dessas fluorquinolonas associadas a agentes tuberculostáticos tem demonstrado efeito sinérgico ante micobactérias atípicas.<sup>64, 169</sup>

O efeito sinérgico de ciprofloxacino e amicacina<sup>54</sup> ou etambutol<sup>162</sup> e pefloxacino, ofloxacino e ciprofloxacino associados a isoniazida e rifampicina<sup>23, 24</sup> foi demonstrado ante *M. tuberculosis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* e *M. avium*.

O *Mycobacterium tuberculosis* apresentou sensibilidade de 93,9% à estreptomomicina, 94,4% à isoniazida, 92,2% à rifampicina, 98,9% ao etambutol e 100% à pirazinamida; as micobactérias atípicas (MOTT) foram resistentes a isoniazida, rifampicina e etambutol e somente 44,2% sensíveis à estreptomomicina. Já o ciprofloxacino apresentou considerável atividade contra *M. tuberculosis* e o grupo MOTT, de 97,2% e 73,7%, respectivamente.<sup>20</sup>

Foram realizados estudos que avaliaram as atividades de esparfloxacino, temafloxacino, azitromicina e rifapentina contra duas cepas de *M. avium* isoladas de pacientes aids comparando com a claritromicina.<sup>121</sup> O esparfloxacino reduziu significativamente a replicação intracelular. Além disso, quando associado à azitromicina mostrou ser ainda mais ativo. A atividade de esparfloxacino foi determinada contra o *M. avium-intracellulare* e *M. kansasii*,<sup>156, 167</sup> embora tal atividade seja inferior àquela encontrada em outras publicações.<sup>12, 76, 131, 165, 166</sup> As concentrações inibitórias mínimas (CIM) de esparfloxacino contra *M. tuberculosis in vitro* foram inferiores às do ciprofloxacino e ofloxacino, assim como as CIM *in vivo* em camundongos infectados com *M. tuberculosis*. O esparfloxacino foi seis a oito vezes mais ativo do que o ofloxacino.<sup>71</sup>

As atividades de esparfloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino foram comparadas ante 44 cepas de micobactérias.<sup>158</sup> As concentrações inibitórias mínimas de esparfloxacino foram inferiores às dos outros agentes, especialmente diante da *M. avium-intracellulare*. Esses resultados indicam que esta fluorquinolona pode ser de grande importância para o tratamento de infecções causadas por esses microrganismos.

## 10 Perspectivas

A indústria farmacêutica procura atender à necessidade de que novos fármacos satisfaçam a terapêutica mundial. Dessa forma, o investimento com estudos no desenvolvimento de novas quinolonas parece

ter mercado garantido,<sup>13</sup> uma vez que pesquisas indicam que as fluorquinolonas são consideradas uma classe dominante na década de 1990, provocando a queda das cefalosporinas.<sup>53</sup> Tal fato deve-se a dois critérios considerados importantes pela terapêutica, isto é, largo espectro de ação antimicrobiana e aceitação do paciente, que está relacionada à pouca incidência de efeitos adversos e ao número reduzido de administrações diárias.

O largo espectro de atividade das fluorquinolonas, associado à baixa incidência de efeitos colaterais em pacientes adultos, é responsável pela elevada utilização na terapêutica em um curto espaço de tempo<sup>135</sup> e pelo grande número de publicações a respeito dessa classe de antibacterianos.<sup>42, 119</sup>

A comunidade científica deverá decidir sobre a necessidade de fluorquinolonas com maior espectro antimicrobiano ou o desenvolvimento de compostos para alvos específicos, nos quais modificações podem atribuir atividade contra agentes causadores de malária, toxoplasmose, DNA-viroses, fungos ou bactérias quinolonas-resistentes. Também deverá pesquisar sobre a utilização individual, ou em associação, com outros agentes que contribuam com o aumento da eficácia e com a diminuição do risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.<sup>5, 42</sup>

Esses fatos associados à funcionalização do núcleo das quinolonas, o qual é passível de modificações químicas, podem favorecer o planejamento racional de novos fármacos, desenvolvendo derivados mais potentes, com maior penetração no fluido cérebro-espinhal e no sistema nervoso central, menor resistência e maior tolerabilidade do paciente.<sup>154</sup> Esses fatores permitem estimar uma distribuição projetada de três bilhões de dólares no ano de 1995, apontando como líder do mercado o ciprofloxacino com 18% (600 milhões de dólares) do valor total, seguido de lomefloxacino (15%), fleroxacino (13%) e esparfloxacino (10%).<sup>53</sup>

## **Agradecimentos**

Agradecemos à CAPES-PICDT.

MARONA, H. R. N., SCHAPOVAL, E. E. S. Sparfloxacin and the fluoroquinolones: a review of classification, antibacterial activity, mechanism of action, pharmacokinetic properties, tolerability and pharmaceutical perspectives. *Rev. Ciênc. Farm.*, (São Paulo), v.20, n.2, p.301-333, 1999.

- **ABSTRACT:** A revision was accomplished in the literature on the quinolones, antibacterial class that presents wide action spectrum, focusing, mainly, the sparfloxacin, third generation fluorquinolone which has potente activity against Gram positive organisms, including *Streptococcus pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Gram negative organisms, *Legionella spp*, *Mycoplasma spp*, *Chlamydia spp* and *Mycobacterium spp*, including multidrug resistant organisms.
- **KEYWORDS:** Antibacterial activity; fluoroquinolones; quinolones; sparfloxacin.

## Referências bibliográficas

- 1 ACAR, J. F. et al. The epidemiology of bacterial resistance to quinolones. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.24-8, 1993.
- 2 AKANIRO, J. C. et al. In vitro activity of sparfloxacin (AT-4140), a new quinolone agent, against invasive isolates from pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.255-61, 1992.
- 3 AKERELE, J. O., OKHAMAFE, A. O. Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.28, p.87-94, 1991.
- 4 ALBRECHT, R. Development of antibacterial agents to the nalidixic acid type. *Progress in Drug Research*, v.21, p.9-104, 1977.
- 5 ANDRIOLE, T. The future of the quinolones. *Drugs*, Suppl.3, v.45, p.1-7, 1993.
- 6 AOYAMA, H. et al. Clinical isolate of *Citrobacter freundii* highly resistant to new quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.32, p.922-4, 1988.
- 7 ASAHINA, Y., ISHIZAKI, T., SUZUE, S. Recent advances in structure activity relationships in new quinolones. *Progress in Drug Research*, Birkhäuser Verlag, v.38, p.57-106, 1992.
- 8 AT-4140. *Drugs Fut.*, v.14, p.413-6, 1989. (Original monograph).
- 9 AULEHLA, S. Sparfloxacin, ein neuer Gyrasehemmer. *Dtsch. Apoth. Ztg.*, v.134, p.74, 1994.
- 10 AZOULAY-DUPUIS, E. et al. In vivo efficacy of a new fluoroquinolone, sparfloxacin, against penicillin-susceptible and resistant and multiresistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in a mouse model of pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.2698-703, 1992.
- 11 BARAN, R., BRUN, P. Photoonycholysis induced by the fluoroquinolones pefloxacin and ofloxacin. *Dermatologica*, v.173, p.185-8, 1986.
- 12 BARRETT, M. S. et al. CI-960 (PD127391 or AM-1091), sparfloxacin, WIN 57273, and isepamicin activity against clinical isolates of *Mycobacterium*

- avium-intracellulare* complex, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, v.15, p.169-71, 1992.
- 13 BARRIERE, S. L. Economic impact of oral ciprofloxacin: a pharmacist's perspective. *Am. J. Med.*, v.82, p.387-90, 1987.
  - 14 BARRY, A. L., FUCHS, P.C. *In vitro* activities of sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, and fleroxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.955-60, 1991.
  - 15 BLOOM, B. R., MURRAY, C. J. L. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science*, v.257, p.1055-64, 1992.
  - 16 BRION, J. D. et al. Quinolones. In: ASSOCIATION FRANÇAISE DESENGEIGNANTS DE CHEMIE THÉRAPEUTIQUE. *Traité de chimie thérapeutique*. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1992. v.2: Médicaments antibiotiques.
  - 17 BRON, A. M. et al. The ocular penetration of oral sparfloxacin in humans. *Am. J. Ophthalmol.*, v.117, p.322-7, 1994.
  - 18 BRYSKIER, A., CHANTOT, J. F. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.16-28, 1995.
  - 19 BURNIE, J. Norfloxacin. *Drugs Today*, v.20, p.391-5, 1984.
  - 20 CAHANA, Z., GABBAY, R., RAZ, R. The susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacteria in Northern Israel. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.171-2, 1995.
  - 21 CAHANA, Z., GILBOA, A., RAZ, R. Changes in susceptibility to ciprofloxacin in a Community in Northern Israel. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.173-4, 1995.
  - 22 CAMBAU, E., GUTMANN, L. Mechanisms of resistance to quinolones. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.15-23, 1993.
  - 23 CASAL, M. et al. *In vitro* susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin and ciprofloxacin in combination with rifampicin and isoniazid. *Chemotherapy*, v.6, p.437-9, 1987.
  - 24 \_\_\_\_\_. Effect of *in vitro* of the new quinolones in combination with antimycobacterial agents. *Rev. Infect. Dis.*, v.11, p.S1042, 1989.
  - 25 CECHETTI, V. et al. Studies on 6-aminoquinolones: synthesis and antibacterial evaluation of 6-amino-8-methylquinolones. *J. Med. Chem.*, v.39, p.436-45, 1996.
  - 26 CHANG, V. et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral enoxacin in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.21, p.49-56, 1988.
  - 27 CHAVEZ, J. et al. Estabilidad de una formulación oral de ciprofloxacina. *Acta Farm. Bonaerense*, v.12, p.149-54, 1993.
  - 28 CHIN, N.-X. et al. *In vitro* activity of sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.567-71, 1991.
  - 29 CHU, D. T. W., FERNANDES, B. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.33, p.131-5, 1989.



- 30 COOPER, M. A. et al. In vitro activity of sparfloxacin, a new quinolone antimicrobial agent. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.26, p.667-76, 1990.
- 31 \_\_\_\_\_. Bactericidal activity of sparfloxacin and ciprofloxacin under anaerobic conditions. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.28, p.399-405, 1991.
- 32 CORRADO, M. L. et al. Norfloxacin: a review of safety studies. *Am. J. Med.*, v.82, p.22-6, 1987.
- 33 CORTI, G. et al. Ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from italian patients. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.175-6, 1995.
- 34 DAVEY, P., McDONALD, T. Postmarketing surveillance of quinolones, 1990 to 1992. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.46-53, 1993.
- 35 DE MOL, N. J. et al. Relation between some photobiological properties of furocumarins and their extent of singlet oxygen production. *Photochem. Photobiol.*, v.33, p.815-9, 1981.
- 36 DEPPERMANN, K. M., LODE, H. Fluoroquinolones: Interaction profile during enteral absorption. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.65-72, 1993.
- 37 DODO, M. et al. General pharmacology of sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent (1). Effects on the central nervous system. *Pharmacometrics*, v.41, p.147-55, 1991.
- 38 DOMAGALA, J. M. et al. 1-substituted-7-[3-[(ethylamino)-methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid: new quantitative structure-activity relationships at N<sub>1</sub> for the quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.*, v.31, p.991-1001, 1988.
- 39 DOMAGALA, J. M. et al. 7-substituted 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids: synthesis and biological activity of a new class of quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.*, v.31, p.503-6, 1988.
- 40 DOMAGALA, J. M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterial. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.33, p.685-706, 1994.
- 41 DRUSANO, G. L. et al. Dose ranging study and constant infusion evaluation of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.30, p.440-3, 1986.
- 42 DÜZGÜNES, N. et al. Treatment of intracellular *Mycobacterium avium* complex infection by free and liposome-encapsulated sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.40, p.2618-20, 1996.
- 43 EPSTEIN, J. H., WINTROUB, B. U. Photosensitivity due to drugs. *Drugs*, v.30, p.42-57, 1985.
- 44 FERGUSON, J., JOHNSON, B. E. Ciprofloxacin-induced photosensitivity: *in vitro* and *in vivo* studies. *Brit. J. Dermatol.*, v.123, p.9-20, 1990.
- 45 FERNANDES, P. B. Mode of action, and *in vitro* and *in vivo* activities of the fluoroquinolones. *J. Clin. Pharmacol.*, v.28, p.156-68, 1988.
- 46 FERNANDEZ, F. et al. Phototoxicity from nalidixic acid: oxygen dependent photohemolysis. *Farmaco (Sci.)*, v.42, p.681-90, 1987.

- 47 FERNANDEZ, F., CÁRDENAS, A. M. The mechanism of photohaemolysis by photoproducts of nalidixic acid. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, v.4, p.329-33, 1990.
- 48 FILLASTRE, J. P. et al. Pharmacokinetics of sparfloxacin in patients with renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.38, p.733-7, 1994.
- 49 FRANZBLAU, S. G., PARRILLA, M. L. R., CHAN, G. P. Sparfloxacin is more bactericidal than ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in mice. *Int. J. Lepr.*, v.61, p.66-9, 1993.
- 50 FUCHS, P.C. et al. Multicenter evaluation of the in vitro activities of three new quinolones, sparfloxacin, CI-960, and PD 131628, compared with the activity of ciprofloxacin against 5252 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.764-6, 1991.
- 51 GARCÍA, I. et al. Uptake and intracellular activity of sparfloxacin in human polymorphonuclear leukocytes and tissue culture cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.1053-6, 1992.
- 52 GELLERT, M. et al. Nalidixic acid resistance: a second genetic character involved in DNA gyrase activity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v.74, p.4772-6, 1977.
- 53 GENESIS REPORT 1, (2) January-February, 1992. Apud: BRYSKIER, A., CHANTOT, J.-F. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*, v.49, p.16-28, 1995.
- 54 GEVAUDAN, M. J. et al. Étude de la sensibilité de sept especes de mycobacteries aux nouvelles quinolones. *Pathol. Biol.*, v.36, p.477-81, 1989.
- 55 GIBBS, N. K., YOUNG, A. R. An evaluation of nalidixic acid film as a UV-A radiation dosimeter. *Photochem. Photobiol.*, v.37, p.345-8, 1983.
- 56 GIDOH, M., TSUTSUMI, S. Activity of sparfloxacin against *Mycobacterium leprae* inoculated into foopads of nude mice. *Lepr. Rev.*, v.63, p.108-16, 1992.
- 57 GOA, K. L., BRYSON, H. M., MARKHAM, A. Sparfloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability in lower respiratory tract infections. *Drugs*, v.53, p.700-25, 1997.
- 58 GOLDSTEIN, E. J. C. Norfloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent: classification, mechanism of action, and *in vitro* activity. *Am. J. Med.*, v.82, p.3-17, 1987.
- 59 GOLDSTEIN, E. J. C., CITRON, D. M. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, CI-960, CI-990, and WIN 57273 against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.1158-62, 1992.
- 60 GOTO, H. et al. Susceptibility to new quinolones of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a patient with chronic respiratory tract infection. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.177-8, 1995.

- 61 GREENHILL, J., McLELLAND, M. A. Photodecomposition of drugs. *Prog. Med. Chem.*, v.27, p.51-121, 1990.
- 62 HJELM, U. et al. Susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to ethambutol and its combination with rifamycins, ciprofloxacin and isoniazid. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.11, p.51-4, 1992.
- 63 HÖFFKEN, G. et al. Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, v.4, p.345, 1985.
- 64 HOFFNER, S. E. et al. In vitro synergistic activity between ethambutol and fluorinated quinolones against *Mycobacterium avium* complex. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.24, p.317-24, 1989.
- 65 HOOPER, D. C., WOLFSON, J. S. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses and toxicities in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.28, p.716-21, 1985.
- 66 \_\_\_\_\_. Mode of action of the new quinolones: new data. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.10, p.223-31, 1991.
- 67 HOOPER, D. C. Quinolone mode of action. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.10-5, 1995.
- 68 ISEMAN, M. D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, v.329, p.784-91, 1993.
- 69 JACOBY, G. A., ARCHER, G. L. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *New England J. Med.*, v.324, p.601-12, 1991.
- 70 JACOBS, M. R. Activity of quinolones against *Mycobacteria*. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.67-75, 1995.
- 71 JI, B. et al. In vitro and in vivo activities of sparfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, v.72, p.181-6, 1991.
- 72 JONES, R. N., KEHRBERG, E. N., ERWIN, M. E. Resistance among important pathogens and the antimicrobial activity of parenteral fluoroquinolones at 43 US Medical Centres. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.179-81, 1995.
- 73 KAKU, M. et al. In vitro and in vivo activities of sparfloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.38, p.738-41, 1994.
- 74 KAMENSKA, V. et al. Application of the dynamic quantitative structure-activity relationship method for modeling antibacterial activity of quinolone derivatives. *Arzneim.-Forsch.*, v.46, p.423-8, 1996.
- 75 KAWAHARA, S. et al. Penetration of sparfloxacin into the human spinal fluid: a comparative study with 5 other fluoroquinolones. *Chemotherapy*, v.39, p.149-57, 1991.
- 76 KLOPMAN, G. et al. Anti-*Mycobacterium avium* activity of quinolones: *in vitro* activities. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.37, p.1799-806, 1993.
- 77 KOCHEVAR, I. E. et al. Possible mechanism of piroxicam-induced photosensitivity. *Arch. Dermatol.*, v.122, p.1283-7, 1986.
- 78 KOGA, H. et al. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, v.23, p.1358-63, 1980.

- 79 KOJIMA, T., INOUE, M., MITSUHASHI, S. In vitro activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.33, p.1980-8, 1989.
- 80 \_\_\_\_\_. In vitro activity of AT-4140 against quinolone - and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.34, p.1123-7, 1990.
- 81 KOJIMA, T., MITSUHASHI, S. History of quinolone antibacterials. *Prog. Drug Res.*, v.38, p.11-7, 1992.
- 82 KOROLKOVAS, A. et al. Fluoroquinolonas: gênese, mecanismo de ação e uso terapêutico. *Rev. Bras. Med.*, v.49, p.267-84, 1992.
- 83 KUROBE, N. et al. Bioassay method for sparfloxacin in body fluids. *Chemotherapy*, v.39, p.116-22, 1991.
- 84 LEFEVRE, J. C. et al. In vitro activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against genital pathogens. *Chemotherapy*, v.38, p.303-7, 1992.
- 85 LESHER, G. Y. et al. 1,8- naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.*, v.5, p.1063-72, 1962.
- 86 LEVOFLOXACIN. *Drugs Today*, v.17, p.559-63, 1992.
- 87 LEWIN, C. S., MORRISSEY, I., SMITH, J. T. The bactericidal activity of sparfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.30, p.625-32, 1992.
- 88 LEYSEN, D. C. et al. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.33, p.1-5, 1989.
- 89 LIETMAN, P. S. Fluoroquinolone toxicities. An update. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.159-63, 1995.
- 90 LODE, H. et al. Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.31, p.1338-42, 1987.
- 91 MANDELL, G. L., PETRI, JR., W. A. Fármacos antimicrobianos. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E. (Ed.) *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Mc GrawHill, 1996. p.783-6.
- 92 MARUTANI, K. et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.37, p.2217-23, 1993.
- 93 MASCHMEYER, G. Use of the quinolones for the prophylaxis and therapy of infections in immunocompromised hosts. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.73-80, 1993.
- 94 MATSUMOTO, M. et al. Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.1715-9, 1992.
- 95 MATSUNAGA, Y. et al. Disposition and metabolism of (<sup>14</sup>C) sparfloxacin in the rat. *Arzneim.-Forsch.*, v.41, p.747-59, 1991.
- 96 \_\_\_\_\_. Disposition and metabolism of (<sup>14</sup>C) Sparfloxacin after repeated administration in the rat. *Arzneim.-Forsch.*, v.41, p.760-3, 1991.

- 97 MAZUEL, C. Norfloxacin. *Anal. Profiles Drug Subst.*, v.20, p.557-600, 1991.
- 98 McCUE, J. D. et al. A comprehensive review of clinical and in vitro studies of lomefloxacin. *Drugs Today*, v.30, p.535-56, 1994.
- 99 McDERMOTT-LANCASTER, R. D., BANERJEE, D. K. Activity of sparfloxacine against *Mycobacterium leprae* measured by the proportional bactericidal test. *Int. J. Lepr.*, v.61, p.605-8, 1993.
- 100 MIYAMOTO, T. et al. Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones, including sparfloxacine, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J. Med. Chem.*, v.33, p.1645-56, 1990.
- 101 MONK, J. P., CAMPOLI-RICHARDS, D. M. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, v.33, p.346-91, 1987.
- 102 MONTAY, G. et al. Pharmacokinetics of sparfloxacine in human after single oral administration at doses of 200, 400, 600 and 800 mg. *J. Clin. Pharmacol.*, v.34, p.1071-6, 1994.
- 103 MOORE, D. E. et al. Photosensitization by drugs: nalidixic and oxolinic acids. *Photochem. Photobiol.*, v.39, p.57-61, 1984.
- 104 MORIMOTO, K. et al. Sparfloxacine in the treatment of patients with surgical infections. *Chemotherapy*, v.39, p.601-19, 1991.
- 105 MURRAY, B. E. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J. Infect. Dis.*, v.163, p.1185-94, 1991.
- 106 NAKAMURA, S. et al. In vitro antibacterial properties of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.23, p.641-7, 1983.
- 107 \_\_\_\_\_. In vitro and in vivo antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.33, p.1167-73, 1989.
- 108 \_\_\_\_\_. Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.34, p.89-93, 1990.
- 109 NAKASHIMA, M. et al. Clinical pharmacology of antimicrobial pyridonecarboxylic acids (I): comparative study on pharmacokinetics in healthy humans and antimicrobial activity. *Chemotherapy*, v.38, p.533-9, 1990.
- 110 NAKATA, K. et al. In vitro and in vivo activities of sparfloxacine, other quinolones, and tetracyclines against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.188-90, 1992.
- 111 \_\_\_\_\_. Protective effects of sparfloxacine in experimental pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae* in leukopenic mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.38, p.1757-62, 1994.
- 112 NAKATANI, T. et al. Clinical efficacy of sparfloxacine in the respiratory tract infections and its pharmacokinetics in sputum. *Chemotherapy*, v.39, p.245-9, 1991.

- 113 NAKATSUJI, K. et al. General pharmacology of sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent (3). Effects on the visceral and the other functions. *Pharmacometrics*, v.41, p.165-72, 1991.
- 114 NEU, H. C. Quinolone antimicrobial agents. *Annu. Rev. Med.*, v.43, p.465-86, 1992.
- 115 \_\_\_\_\_. Synergy and antagonism of fluoroquinolones with other classes of antimicrobial agents. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.54-8, 1993.
- 116 NOGITA, T., ISHIBASHI, Y. The penetration of sparfloxacin into human plasma and skin tissue. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.28, p.313-4, 1991.
- 117 NORRBY, S. R., LIETMAN, P. S. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.59-64, 1993.
- 118 OFLOXACIN. *Drugs Today*, v.22, p.431-6, 1986.
- 119 OKONOGI, S. et al. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *Int. J. Pharm.*, v.156, p.175-80, 1997.
- 120 PAULSEN, O. The antibacterial activity, pharmacology and therapeutic application of ciprofloxacin. *Drugs Today*, v.24, p.361-401, 1988.
- 121 PERRONE, C. et al. Activities of sparfloxacin, azithromycin, temafloxacin and rifapentine compared with that of clarithromycin against multiplication of *Mycobacterium avium* complex within human macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.1356-9, 1991.
- 122 PHILLIPS, G. et al. The loss of antibiotic activity of ciprofloxacin by photodegradation. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.26, p.783-9, 1990.
- 123 PHILLIPS, I. et al. European study group on antibiotic breakpoints. Breakpoint determination: sparfloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.13, p.283-4, 1994.
- 124 \_\_\_\_\_. In vitro properties of the quinolones. In: ANDRIOLE, T. (Ed.) *The Quinolones*. London: Academic Press, 1988. p.83-117.
- 125 PIDDOCK, L. J., ZHU, M. Mechanism of action of sparfloxacin against and mechanism of resistance in gram-negative and gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.2423-7, 1991.
- 126 PRZYBILLA, B. et al. Demonstration of quinolone phototoxicity in vitro. *Dermatologica*, v.181, p.98-103, 1990.
- 127 QADRI, S. M. et al. In vitro activity of sparfloxacin (CI978), a new broad-spectrum fluoroquinolone. *Chemotherapy*, v.38, p.99-106, 1992.
- 128 RAOOF, WOLLSCHLAGER, C., KHAN, F. A. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am. J. Med.*, v.82, p.115-8, 1987.
- 129 RAOUL, D. et al. In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia conorii* to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.88-91, 1991.
- 130 RASTOGI, N., GOH, K. S. In vitro activity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis* compared

- with activities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.1933-6, 1991.
- 131 RASTOGI, N. et al. Antimycobacterial spectrum of sparfloxacin and its activities alone and in association with other drugs against *Mycobacterium avium* complex growing extracellularly and intracellularly in murine and human macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.2473-80, 1991.
  - 132 REACCIONES adversas inducidas por quinolonas. a proposito de los efectos neurologicos. *Alerta Farmacovig.*, v.13, p.21, 1996.
  - 133 RITZ, M. et al. Multiple-dose pharmacokinetics of sparfloxacin and its influence on fecal flora. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.38, p.455-9, 1994.
  - 134 ROLSTON, K. I. et al. In vitro activity of sparfloxacin (CI-978; AT-4140) against clinical isolates from cancer patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.34, p.2263-6, 1990.
  - 135 RUBINSTEIN, E., CARBON, C. The fluoroquinolones – Reappraisal. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v.12, p.147-52, 1992.
  - 136 SAKASHITA, S. et al. Pharmacokinetics of sparfloxacin in man. *Xenobiotic Metabolism and Disposition*, v.6, p.43-51, 1991.
  - 137 SANCHEZ, J. P. et al. Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity relationships of 8-substituted quinoline-3-carboxylic acids and 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, v.31, p.983-91, 1988.
  - 138 SANDERS, C. C. et al. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, beta-lactams, and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug-classes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.26, p.797-801, 1984.
  - 139 SCHOONDERWOERD, S. A. et al. Photobinding of chlorpromazine and its sulfoxide in vitro and in vivo. *Photochem. Photobiol.*, v.48, p.621-7, 1988.
  - 140 \_\_\_\_\_. In vitro photodegradation of chlorpromazine. *Photochem. Photobiol.*, v.50, p.659-64, 1989.
  - 141 SEGRETI, J., CONNELLY, R. Effect of quinolone use on antimicrobial susceptibility patterns over a 5-year period. *Drugs*, v.49, suppl.2, p.185-7, 1995.
  - 142 SHEN, L. L. et al. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials. A cooperative drug-DNA binding model. *Biochemistry*, v.2, p.3886-94, 1989.
  - 143 SHIMADA, J. et al. Pharmacokinetics and clinical studies of sparfloxacin. *Chemotherapy*, v.39, p.234-44, 1991.
  - 144 SHIMADA, J., NOGITA, T., ISHIBASHI, Y. Clinical pharmacokinetics of sparfloxacin. *Clin. Pharmacokinet.*, v.25, p.358-69, 1993.

- 145 SIMOR, A. E., FULLER, S. A., LOW, D. E. Comparative *in vitro* activities of sparfloxacin (CI-978; AT-4140) and other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, and respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.34, p.2283-6, 1990.
- 146 SPANGLER, S. K., JACOBS, M. R., APPELBAUM, P. C. Susceptibilities of penicillin-susceptible and -resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to RP 59500, vancomycin, erythromycin, PD 131628, sparfloxacin, temafloxacin, Win 57273, ofloxacin, and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.36, p.856-9, 1992.
- 147 STAHLMANN, R. Fluoroquinolones – a new class of antimicrobial agents. *Drugs Today*, v.24, p.529-36, 1988.
- 148 STEIN, G. E. Fluoroquinolone resistance patterns after formulary addition of ofloxacin – a clinical isolate study. *Drugs*, v.49, p.188-9, 1995.
- 149 STUCK, A. E. et al. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous and oral fleroxacin in subjects with normal and impaired renal function and in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.33, p.373-81, 1989.
- 150 TAKAGI, K. et al. Effect of a new quinolone, sparfloxacin, on the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.35, p.1137-41, 1991.
- 151 TANAKA, M. et al. Sparfloxacin in the treatment of males with urethritis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, v.11, p.660, 1992.
- 152 TATE, T. J. et al. An ultraviolet radiation dosimeter based on the photosensitising drug, nalidixic acid. *Photochem. Photobiol.*, v.31, p.27-30, 1980.
- 153 TIEFENBACHER, E. M. et al. Photodegradation of some quinolones used as antimicrobial therapeutics. *J. Pharm. Sci.*, v.83, p.463-7, 1994.
- 154 TILLOTSON, G. S. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J. Med. Microbiol.*, v.44, p.320-4, 1996.
- 155 TOKURA, Y. et al. Sparfloxacin phototoxicity: potencial photoaugmentation by ultraviolet A and B sources. *Arch. Dermatol. Res.*, v.288, p.45-50, 1996.
- 156 TOMIOKA, H., SAITO, H., SATO, K. Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.37, p.1259-63, 1993.
- 157 TRAUTMANN, M. et al. Pharmacokinetics of sparfloxacin and serum bactericidal activity against pneumococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.40, p.776-9, 1996.
- 158 TRUFFOT-PERNOT, C. et al. In vitro activity of sparfloxacin against tuberculous and non-tuberculous mycobacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (Special Issue), p.561-2, 1991.
- 159 UEMATSU, T., NAKASHIMA, M. Pharmacokinetic aspects of newer quinolones. *Prog. Drug Res.*, v.38, p.39-55, 1992.



- 160 VAN DER AUWERA, P., GÉRAIN, J. Use of the quinolones in the prophylaxis and treatment of granulocytopenic immunocompromised cancer patients. *Drugs*, v.45, suppl.3, p.81-90, 1993.
- 161 VERGIN, H., METZ, R. Review of developments in fluoroquinolones. *Drugs Today*, v.27, p.177-92, 1991.
- 162 WALLRAUCH, C. et al. In-vitro-aktivität von Sparfloxacin gegen methicillin-resistente Staphylokokken. *Arzneim.-Forsch.*, v.45, p.723-5, 1995.
- 163 WEIDEKAMM, E. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of fleroxacin, a trifluorinated quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.31, p.1909-14, 1987.
- 164 WIJNANDS, W. J. A., VREE, T. B., van HERWAARDEN, C. L. A. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, v.22, p.677-83, 1986.
- 165 WITZIG, R. S., FRANZBLAU, S. G. Susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to ofloxacin, sparfloxacin, clarithromycin, azithromycin and fusidic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.37, p.1997-9, 1993.
- 166 YAJKO, D. M. et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium avium* complex to the new fluoroquinolone sparfloxacin (CI-978; AT-4140) and comparison with ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.34, p.2442-4, 1990.
- 167 YEW, W. W. et al. In vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.34, p.343-51, 1994.
- 168 YOSHIDA, Y., SATO, E., MOROI, R. Photodegradation products of levofloxacin in aqueous solution. *Arzneim.-Forsch.*, v.43, p.601-6, 1993.
- 169 YOUNG, L. S., BERLIN, G. W., INDERLIED, C. B. Activity of ciprofloxacin and other 7-fluorinated quinolones against mycobacteria. *Am. J. Med.*, v.82, p.23-6, 1987.

Recebido em 18.3.1998.