

Preocupações quanto à segurança no uso das fluoroquinolonas

Introdução

Os antibióticos não são feitos, são simplesmente descobertos num processo que é uma mistura de exploração científica profunda e/ou felizes coincidências [1]. Os antibióticos actualmente existentes são sobretudo derivados de fontes naturais e dos seus derivados semi-sintéticos.

As quinolonas foram descobertas nos anos 60 do século XX e foram a primeira classe de agentes antibacterianos completamente sintéticos. Resultaram da descoberta acidental da 7-cloroquinolona como uma impureza num destilado durante a síntese química de um antimalárico, a cloroquina. Mais tarde foram optimizadas para fluoroquinolonas e têm permanecido uma parte integral do tratamento das infecções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas até agora [1]. A primeira quinolona introduzida na clínica foi o ácido nalidíxico em 1962 que foi usado extensivamente por cerca de 30 anos para tratar infecções do tracto urinário causadas por bactérias Gram-negativas, sobretudo *Escherichia coli*. A investigação sobre estes fármacos levou à introdução de um átomo de flúor na sua estrutura de que resultaram as fluoroquinolonas, com mais potência e um mais largo espectro de acção [1]. Têm sido introduzidas várias modificações na estrutura das fluoroquinolonas que lhe têm conferido semividas mais longas, maior biodisponibilidade oral, maior potência, maior penetração nos tecidos e menor incidência de resistências. Têm agora, além da sua actividade contra Gram-negativos, eficácia excelente contra Gram-positivos e, as mais recentes, têm também actividade contra anaeróbios [1]. Actualmente, podem ser identificadas 4 gerações de fluoroquinolonas. Além sua actividade como antibióticos as fluoroquinolonas mostraram também actividade antineoplásica.

Efeitos tóxicos da fluoroquinolonas

A maioria das fluoroquinolonas são bem toleradas e são antibióticos muito úteis, mas ao longo dos anos têm surgido preocupações com a sua segurança.

Os efeitos adversos mais comuns das fluoroquinolonas são as náuseas, vômitos e diarreia [2,3]. Há, no entanto, uma multiplicidade de efeitos adversos que podem causar, mas que muitas vezes não ser detectados na prática clínica. Aqui vão ser abordados os mais importantes.

Alterações no nível da glicose

Todas as fluoroquinolonas podem causar hipo ou hiperglicemia. Os riscos para a hipoglicemia são: idade avançada, insuficiência renal, baixa da albumina, doença hepática, insuficiência cardíaca congestiva, doença maligna, sépsis, sexo feminino e tratamento concomitante com uma sulfonilureia ou com insulina [2]. Os factores de risco para hiperglicemia são diabetes mellitus, o uso de corticosteróides, idade avançada, ingestão alta de hidratos de carbono, infecções e *stress* [3].

A causa exacta para a disglícemia não é conhecida. A ciprofloxacina e a levofloxacina não parecem estar independentemente associadas a estas alterações. No entanto, houve fluoroquinolonas que foram retiradas do mercado ou nunca foram comercializadas por esta razão.

Prolongamento do intervalo QT

Há vários fármacos que prolongam o intervalo QT. Geralmente não é muito relevante, mas pode provocar, ainda que raramente, torsade de pointes, arritmia potencialmente fatal. Foram já retiradas do mercado várias quinolonas pelo prolongamento excessivo do intervalo QT, definido como intervalo > 500 milissegundos (mseg) [2]. O prolongamento do intervalo QT é definido

como o >450 msec nos homens e >470 msec nas mulheres. A ciprofloxacina e a levofloxacina são as fluoroquinolonas que produzem o menor prolongamento do intervalo QT, mas ainda assim provocam-no mais frequentemente do que os macrólidos. Factores de risco para esta arritmia nos doentes tratados com fluoroquinolonas são a hipocalcemia, hipomagnesemia grave, sexo feminino, insuficiência cardíaca, tratamento com digoxina, uso simultâneo de antiarrítmicos, como amiodarona, uso de outros fármacos que prolongam o intervalo QT, aumento do intervalo QT de base [2,3].

Efeitos no SNC

Os efeitos adversos a nível do SNC associados às fluoroquinolonas incluem tonturas, sonolência, insónias, sonhos bizarros, confusão, cefaleias, psicose, confusão e tremor [2,3,4]. Os efeitos mais subtis do SNC são comuns e não são reconhecidos frequentemente. Mais relevante é o efeito convulsivo. O efeito a nível do SNC parece associado à ligação ao receptor do GABA no SNC. A inibição da acção natural do GABA pode tornar os doentes mais propensos à actividade convulsiva [4]. Factores propostos como de risco para o desenvolvimento de convulsões incluem alterações electrolíticas, alterações da função renal, idade avançada e o tratamento com outros fármacos que baixam o limiar das convulsões [2]. No entanto, pode haver convulsões sem esses factores de risco [4]. Deve então concluir-se que devem ser evitadas, sempre que possível, em doentes com transtornos convulsivos.

Fototoxicidade

Todas as fluoroquinolonas têm o potencial para predispor para fototoxicidade, embora o risco seja pequeno. A manifestação mais comum é a reacção exagerada às queimaduras solares. Os doentes devem ser aconselhados a evitar quantidades excessivas de luz solar ou luz ultravioleta artificial enquanto tomarem fluoroquinolonas [3].

Tendinopatia

A tendinopatia é rara, com uma incidência de 0,14 a 0,40%, embora possa ser maior em doentes com factores de risco. A tendinopatia pode ir de tendinite a ruptura de tendão, afectando mais frequentemente o tendão de Aquiles [3]. Os factores de risco incluem transplante renal, insuficiência renal, hemodiálise, idade > 50 anos, uso de corticosteróides, diabetes mellitus, gota, hiperparatiroidismo, doença vascular periférica, participação em desportos e doença reumática. O risco parece ser maior em doentes com mais de 60 anos e em atletas que recebem corticosteróides [3]. A ciprofloxacina parece ter maior tenotoxicidade do que outras fluoroquinolonas [5]. Os sintomas podem aparecer desde 2 horas após a primeira dose de uma fluoroquinolona até 6 meses após o fim do tratamento, mas a mediana é de 6 dias [5]. O mecanismo que explica a tendinopatia associada a estes fármacos é desconhecida. A fluoroquinolona deve ser suspensa ao primeiro sinal de dor a nível de um tendão e os doentes devem evitar o exercício até a tendinite ter sido excluída [3].

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Qualquer antibiótico pode alterar a flora gastrintestinal e permitir o crescimento do *C. Difficile*, mas parece que as fluoroquinolonas têm sido cada vez mais incriminadas. Teoricamente, como esses antibióticos têm um bom espectro anaeróbico, inibem o crescimento da flora anaeróbica normal protectora no intestino [2]. A levofloxacina parece ser relativamente segura no que respeita à susceptibilidade ao *C. difficile*.

Aneurismas da aorta

Estudos recentes mostraram um risco aumentado de aneurismas da aorta e de dissecção após o uso de fluoroquinolonas [6]. Os aneurismas da aorta são comuns, aparecendo em 4 a 8% da população adulta, com uma mortalidade alta quando associados a ruptura, pelo que requerem um diagnóstico precoce e um seguimento apertado com tratamento médico agressivo para

retardar a progressão. Os factores de risco conhecidos para o desenvolvimento de aneurismas da aorta e ruptura incluem a idade, sexo masculino, tabagismo, aterosclerose, hipertensão, certas patologias genéticas como a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos e história familiar [6,7].

Em 2018 a FDA baseada em vários estudos que mostraram um aumento do risco de aneurisma da aorta com as fluoroquinolonas, recomendou o uso destes fármacos em pessoas de risco, particularmente em doentes com doença vascular aterosclerótica periférica, hipertensão, certas alterações genéticas como a síndrome de Marfan e a síndrome de Ehlers-Danlos e nos idosos, apenas se não houver qualquer outra alternativa disponível [7]. No entanto, um estudo muito recente (Março de 2021) [6] mostrou um aumento da incidência de aneurismas da aorta abdominal, da artéria ilíaca e outros aneurismas abdominais aos 90 dias, em comparação com outros antibióticos. A incidência dos aneurismas associados às fluoroquinolonas foi globalmente 20% mais alta relativamente aos antibióticos comparadores, sendo 31% mais alta na incidência de aneurismas da aorta abdominal e 60% mais alta na incidência de aneurismas da artéria ilíaca. Esta associação não se verificou em aneurismas da aorta torácica nem na dissecção aórtica. Essa associação foi consistente nos adultos com mais de 35 anos, independentemente do sexo ou das comorbilidades, sugerindo que as fluoroquinolonas devem ser usadas com cuidado em todos os adultos e não apenas nos doentes de risco [5].

Prescrição das fluoroquinolonas

Há a percepção de que as fluoroquinolonas são prescritas mais vezes do que seria necessário. Isso acontece com muitos, se não todos, os antibióticos também. Para o evitarmos e tendo também em atenção a sua potencial toxicidade grave indicada neste artigo, devemos lembrar-nos de que as fluoroquinolonas não devem ser prescritas nestas situações [5]:

- Como primeira linha na cistite não complicada, a não ser que a resistência local à *E. coli* o justifique;
- Como primeira linha na sinusite bacteriana;
- Para tratamento em ambulatório de pneumonia em doentes quanto ao resto saudáveis;
- Para infecções que se presume serem devidas a MRSA;
- Para gonorreia;
- Para crianças;
- Para viroses, obviamente.

Referências

1. Idowu T, Schweizer F. Ubiquitous nature of fluoroquinolones: the oscillation between antibacterial and anticancer activities. *Antibiotics* 2017;6:26.
2. Roberts JR. Adverse reactions to fluoroquinolones. *Emerg Med News* 2008;30:16-18.
3. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007;41:1859-1866.
4. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones *Ann Pharmacother* 2001;35:1194-1198.
5. Playe SJ. Black Box Warning for Fluoroquinolones: What Now? *Emerg Med News* 2008;22, 27
6. Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg* 2021;156:264-272.
7. US Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. Published 2018. <https://www.fda.gov/media/119532/download> (consultado em 14/03/2021).