



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Importância das Quinolonas: Perspetivas Futuras e os Desafios da Resistência Bacteriana

Sofia Ribeiro de Almeida Lopes Junqueira

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Importância das Quinolonas: Perspetivas Futuras e os Desafios da Resistência Bacteriana

Sofia Ribeiro de Almeida Lopes Junqueira

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano

2025

A Importância das Quinolonas: Perspetivas Futuras e os Desafios da Resistência Bacteriana

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Sofia Ribeiro de Almeida Lopes Junqueira]

Copyright© 2025 [Sofia Ribeiro de Almeida Lopes Junqueira]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Resumo

Os antibióticos foram a grande descoberta do século XX, tornando-se num dos pilares da medicina moderna. Com o aparecimento do ácido nalidíxico em 1962, foi descoberta uma nova classe de antibióticos, as quinolonas, que desde então tem crescido tornando-se num grupo de antibacterianos sintéticos com uma grande importância clínica, de que se destaca a ciprofloxacina, a levofloxacina e a moxifloxacina. As quinolonas com atividade antimicrobiana estão distribuídas por quatro gerações, com base no espectro de atividade e no seu perfil farmacocinético. A estrutura geral das quinolonas incorpora um grupo oxo na posição 4 e um grupo ácido carboxílico na posição 3, ambos relevantes para a atividade farmacológica. As várias gerações de quinolonas distinguem-se essencialmente pelos substituintes nas posições 1, 6 e 7. Muitas das modificações na estrutura têm impacto tanto na atividade farmacológica como na toxicidade. Um dos problemas destes fármacos, e que limitou o seu uso, é a possibilidade de provocarem efeitos colaterais que, embora raros, podem ser muito graves.

As quinolonas são agentes bactericidas que atuam por meio da inibição de duas topoisomerasas do tipo II: a DNA girase e a DNA topoisomerase IV. São eficazes contra uma ampla gama de infeções bacterianas, bem como outras infeções microbianas, e terapêuticas não micogénicas. Um dos problemas desta classe farmacológica é a crescente seleção para bactérias multirresistentes sendo vários os mecanismos de desenvolvimento de resistências. A crescente investigação nesta área tem dado origem a novas quinolonas com propriedades farmacológicas otimizadas e alternativas aos fármacos desta classe, destacando-se os inibidores da topoisomerase não quinolónicos e compostos híbridos.

A presente dissertação tem como objetivo elaborar uma revisão da literatura sobre a importância farmacológica das quinolonas, enfatizando a influência da estrutura química tanto nas propriedades farmacológicas como na toxicidade e com enfoque no desenvolvimento de novos fármacos eficazes contra infeções por estirpes bacterianas multirresistentes.

Palavras-chave: Quinolonas; Antibacterianos; Inibidores de topoisomerasas; Bactérias multirresistentes; Otimização de fármacos.

Abstract

Antibiotics represent one of the greatest discoveries of the 20th century, becoming pillars of modern medicine. With the emergence of nalidixic acid in 1962, a new class of antibiotics was discovered, the quinolones. Since then, this group of synthetic antibacterial agents has grown in clinical importance, with drugs such as ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin standing out. Quinolones are spread among four generations, based on their spectrum of activity and pharmacokinetic profile. Structurally, they share a keto group at position 4 and a carboxylic acid group at position 3, with substitutions at positions 1, 6 and 7 introducing diversity and tuning properties. These structural modifications influence both pharmacological activity and adverse effects, which, although rare, can be severe and limit the clinical use of the class.

Quinolones are bactericidal agents that act by inhibiting two type II topoisomerases: DNA gyrase and DNA topoisomerase IV. They are effective against a wide range of bacterial infections as well as other microbial infections, and have applications in non-mycogenic therapeutics. However, the increasing emergence of multidrug-resistant bacteria, which arises from various mechanisms of defence, highlights the need for ongoing research. Also considering the potential adverse effects of quinolones, it is essential to develop new quinolones and alternative drugs, such as non-quinolone topoisomerase inhibitors or hybrid compounds.

This dissertation aims to provide a literature review on the pharmacological importance of the quinolone class, considering the influence of chemical structure on pharmacological properties and toxicity and with a focus on the future development of new drugs effective against infections caused by multidrug-resistant bacterial strains.

Keywords: Quinolones; Antibacterial drugs, Topoisomerase inhibitors; Multidrug-resistant bacteria; Drug optimisation.

Índice

Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Índice.....	ix
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Tabelas.....	xiii
Lista de Abreviaturas e Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	1
2. Quinolonas em Química Farmacêutica.....	7
2.1. Quinolonas de Primeira Geração.....	8
2.2. Quinolonas de Segunda Geração.....	9
2.3. Quinolonas de Terceira Geração.....	11
2.4. Quinolonas de Quarta Geração.....	13
2.4.1 Novas Quinolonas Não Fluoradas	15
3. Relação Estrutura-Função nas Quinolonas.....	17
3.1. Relação Estrutura-Atividade (SAR).....	17
3.2. Relação Estrutura-Toxicidade (STR).....	21
4. Mecanismo de Ação das Quinolonas	23
4.1. Alvos Primários em Bactérias.....	23
4.1.1 DNA Girase.....	26
4.1.2 DNA Topoisomerase IV.....	27
4.2. Alvos Primários em Células Humanas.....	27
4.2.1 DNA Topoisomerase Humana.....	28
5. Terapêutica Farmacológica das Quinolonas.....	29
5.1. Ação Antibiótica	31
5.1.1 Infecções do Trato Urinário.....	31
5.1.2 Infecções do Trato Respiratório.....	32
5.1.3 Infecções Intra-abdominais.....	32
5.1.4 Infecções da Pele e Estruturas Cutâneas.....	33
5.1.5 Doenças Sexualmente Transmissíveis.....	33
5.2. Ação Antimicobacteriana.....	33
5.3. Ação Antimalárica.....	34
5.4. Ação Antifúngica.....	35

5.5. Ação Antivírica.....	36
5.6. Outras Ações Terapêuticas.....	37
5.6.1 Ação Anticancerígena.....	37
5.6.2 Ação Imunomoduladora.....	38
6. Efeitos Adversos das Quinolonas.....	39
7. Resistências às Quinolonas.....	41
7.1. Mecanismo de Resistência às Quinolonas.....	43
7.1.1 Resistência Mediada por Alterações no Alvo.....	44
7.1.2 Resistência Mediada por Plasmídeos.....	45
7.1.3 Resistência por Redução da Concentração Intracelular.....	46
7.2. Medidas Preventivas de Resistência.....	47
8. Novas Terapêuticas e Descobertas.....	49
8.1. Inibidores da Topoisomerase Não Quinolónicos.....	50
8.2. Quinolonas Mais Recentes.....	51
8.3. Endoquinas Semelhantes às Quinolona.....	53
8.4. Elvitegravir e Derivados.....	55
8.5. Derivados Híbridos.....	56
9. Conclusão.....	59
10. Referências Bibliográficas.....	61

Índice de figuras

Figura 1.1 – Representação das estruturas moleculares de compostos de base quinolínica com interesse farmacológico	3
Figura 1.2 – Representação da estrutura geral das quinolonas e fluoroquinolonas; Exemplos representativos das estruturas químicas de fluoroquinolonas	4
Figura 2.1 – Representação estrutural de quinolonas de primeira geração.....	9
Figura 2.2 – Representação estrutural de quinolonas de segunda geração	11
Figura 2.3 – Representação estrutural de quinolonas de terceira geração.....	13
Figura 2.4 – Representação estrutural de quinolonas de quarta geração.....	14
Figura 2.5 – Representação da conversão de prulifloxacin no seu metabolito ativo, ulifloxacin.....	15
Figura 2.6 – Representação estrutural de “novas” quinolonas não fluoradas	16
Figura 3.1 – Representação da tautomeria entre 4-oxo-quinolína e 4-hidroxiquinolína.....	18
Figura 3.2 – Representação esquemática do núcleo das quinolonas com os principais pontos de relação estrutura-atividade (SAR).....	20
Figura 3.3 – Representação esquemática da estrutura nuclear das quinolonas indicando os principais pontos de substituição e informação de relação estrutura-toxicidade (STR).....	22
Figura 4.1 – Representação do mecanismo de ação das quinolonas.....	26
Figura 4.2 – Organização dos domínios funcionais das topoisomerases tipo II.....	28
Figura 7.1 – Representação dos mecanismos de resistência às quinolonas.....	46
Figura 8.1 – Representação das estruturas moleculares de inibidores da topoisomerase não quinolónicas.....	51
Figura 8.2 – Representação das estruturas moleculares das quinolonas mais recentes.....	52
Figura 8.3 – Representação das estruturas moleculares da endoquina e de estruturas derivadas com interesse farmacológico.....	54
Figura 8.4 – Representação das estruturas moleculares de um fármaco antivírico derivado de quinolona e de derivados de quinolonas com potencial antivírico.....	56
Figura 8.5 – Representação das estruturas moleculares de compostos híbridos que incorporam o quimiotipo quinolona	57

Índice de tabelas

Tabela 5.1 – Quinolonas aprovadas em Portugal e sua ação terapêutica.....	30
Tabela 7.1 – Lista dos patógenos prioritários para o investimento de novos antibacterianos, da OMS.....	42

Lista de abreviaturas e acrónimos

aac(6')-Ib-cr – Enzima modificadora de aminoglicosídeos que confere resistência a antibióticos (aminoglicosídeos e fluoroquinolonas)

ACT – Terapia combinada com artemisinina (Artemisinin Combination Therapy)

ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

ATPase – Enzima que catalisa a hidrólise do ATP

Células T – Linfócitos T, células do sistema imunitário responsáveis pela resposta adaptativa.

CIM – Concentração Inibitória Mínima

Citocromo P450 – Superfamília de enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos e fármacos

CTD – Domínio C-terminal (C-terminal domain) de proteínas

DNA – Ácido desoxirribonucleico.

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ELQs – Endoquin-like quinolones (quinolonas análogas ao endoquina, com atividade antiparasitária)

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)

Fase G2 – Fase do ciclo celular entre a síntese de DNA (S) e a mitose (M)

Fase G2/M – Transição entre a fase G2 e a mitose (M) do ciclo celular

FDA - Food and Drug Administration

GHKL – Família de proteínas que partilham um motivo estrutural GHKL (girase, Hsp90, histidina cinase e MutL)

GLASS – Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System)

GM-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IFN- γ – Interferão gama

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-2 – Interleucina 2

IL-3 – Interleucina 3

IL-5 – Interleucina 5

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

IL-17 – Interleucina 17

Inibidores MAO – Inibidores da monoamina oxidase

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal)

Intervalo QT – Intervalo no eletrocardiograma correspondente à despolarização e repolarização ventricular

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MRSA-CA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (community-acquired)

NBTIs – Novos Inibidores da Topoisomerase Bacteriana (Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitors)

Off label – Utilização de um fármaco para indicação diferente da aprovada

OMS – Organização Mundial de Saúde

oqxAB – Genes que codificam uma bomba de efluxo de resistência a múltiplos fármacos

PMQR – Genes de resistência às quinolonas mediados por plasmídeo (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance)

Qo – Sítio oxidativo do complexo bc1 mitocondrial

Qi – Sítio redutor do complexo bc1 mitocondrial

QPT-1 – Quinolona-pirimidina triazol-1

qeqA – Gene associado à resistência a quinolonas

qnr – Genes que conferem resistência a quinolonas

qnrA – Variante A dos genes qnr

qnrB – Variante B dos genes qnr

qnrC – Variante C dos genes qnr

qnrD – Variante D dos genes qnr

QRDR – Região determinante da resistência à quinolona (Quinolone Resistance-Determining Region)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

Recetores GABA – Recetores do ácido gama-aminobutírico

RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Espécies reativas de oxigénio (Reactive Oxygen Species)

SAR – Relação estrutura-atividade (Structure-Activity Relationship)

SNC – Sistema Nervoso Central

STR – Repetição em tandem curta, marcador genético (Short Tandem Repeat)

TBXDR – Tuberculose extensivamente resistente a fármacos (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis)

TGF- β – Fator de crescimento transformador beta (Transforming Growth Factor beta).

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

topoIV – Topoisomerase IV bacteriana

TOPRIM – Domínio estrutural envolvido na catálise de topoisomerasas e primases

1. Introdução

No início do século XX as doenças infecciosas eram a causa mais comum de morte, sendo que cerca de um terço das mortes resultantes de infeções por microrganismos patogénicos eram causadas por bactérias. As terapêuticas disponíveis para o tratamento de doenças infecciosas eram então muito pouco eficazes, mas com a descoberta e introdução no mercado de agentes antibióticos abriram-se novos caminhos para o tratamento de infeções bacterianas ¹. De entre as moléculas que surgiram na primeira metade do século XX, a penicilina, descoberta por Alexander Fleming em 1928, foi a mais impactante. Desde a sua introdução na terapêutica, no final da década de 1940, os antibióticos tornaram-se um dos pilares da medicina moderna ². Nas décadas seguintes conhecidas como “*Golden Age*” dos antibióticos, o mundo assistiu à descoberta de diversas classes de moléculas com atividade antimicrobiana, bem como à otimização farmacológica de moléculas das classes descobertas, o que originou fármacos com propriedades melhoradas que continuam em uso nos nossos dias ³.

Os antibióticos são usados maioritariamente para a prevenção e tratamento de infeções bacterianas. Dependendo do seu modo de ação, podem apresentar atividade bactericida ou simplesmente inibir o crescimento bacteriano, como antimetabolitos, sendo neste caso designados como bacteriostáticos ⁴. Embora os antibióticos sejam a base do tratamento de infeções bacterianas, podem também ser usados no âmbito de outras patologias, para profilaxia e/ou tratamento, por exemplo em quimioterapia de cancro, em situações clínicas que envolvem transplante de órgãos, cirurgias, imunomodulação, ou no combate a infeções provocadas por parasitas protozoários ^{2,4}.

As várias classes de antibióticos podem ser categorizadas de acordo com o mecanismo de ação e alvo ou alvos celulares envolvidos, ou com a função celular que afetam, podendo também ser considerada a categorização de acordo com a estrutura química, nomeadamente, com a classe química e, em alguns casos, com a correspondente subclasse. Por exemplo, na classe dos antibióticos beta-lactâmicos as subclasses mais comuns são as penicilinas, as cefalosporinas e as carbapenemas. Outras classes de antibióticos farmacologicamente muito relevantes são as tetraciclinas, os aminoglicosídeos, os nitroimidazóis (por exemplo metronidazol e o tinidazol), as lincosamidas (por exemplo a clindomicina) e as quinolonas, sendo as fluoroquinolonas uma subclasse destas. Entre os antibióticos com ação bacteriostática como antimetabolitos destacam-se as sulfonamidas e o trimetoprim, entre outras moléculas ⁴.

Esta dissertação incidirá especificamente em antibióticos da classe das quinolonas, por se tratar de um grupo de antibacterianos sintéticos com uma grande importância clínica. Este grupo inclui alguns dos agentes antimicrobianos mais vendidos no mundo ⁵.

A descoberta do ácido nalidíxico por Leshner e seus colaboradores, considerado como a primeira quinolona com atividade antibacteriana, ocorreu em 1962. O ácido nalidíxico é considerado como a quinolona prototípica, sendo o composto parente da classe (**Figura 1.1**; estrutura **c**) ⁶. Surgiu no âmbito da síntese do ácido 7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (**Figura 1.1**; estrutura **b**), tendo sido obtido como composto secundário (uma impureza) no âmbito da síntese do fármaco antimalárico cloroquina (**Figura 1.1**; estrutura **a**). De entre os análogos do ácido 7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico produzidos, o ácido nalidíxico destacou-se devido ao seu efeito antibacteriano, seguindo para desenvolvimento e sendo introduzido no mercado em 1967 para o tratamento de infeções não complicadas do trato urinário causadas por bactérias entéricas Gram-negativas, com exceção de *Pseudomonas aeruginosa* ^{7,8,9}. O ácido nalidíxico revelou uma utilidade clínica limitada, devido essencialmente à elevada adesão a proteínas plasmáticas (aproximadamente 90%) e ao baixo tempo de meia-vida (cerca de 1,5h). Observou-se também perda de atividade por seleção para bactérias resistentes a este antibiótico ^{8,10}. Contudo, a descoberta desta primeira quinolona antibacteriana levou ao desenvolvimento de outras moléculas da mesma classe, através de modificação das estruturas moleculares de forma a tentar melhorar as propriedades antimicrobianas, nomeadamente otimizando os perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos e ampliando os seus espectros de atividade antibacteriana ¹¹. Atualmente, mais de dez quinolonas são prescritas clinicamente em diversos países estando agrupadas de acordo com os níveis de otimização farmacológica, da primeira à quarta geração, sendo o ácido nalidíxico uma quinolona de primeira geração ^{4,12,13}.

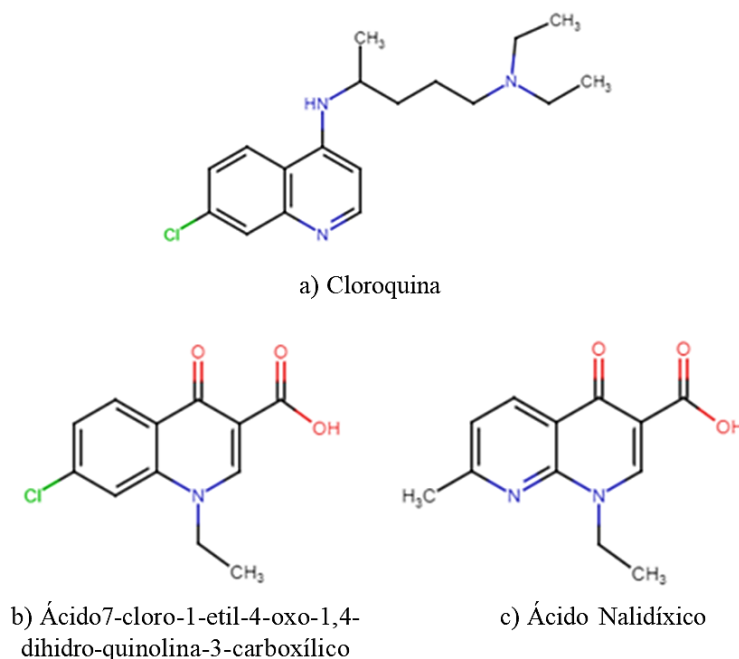


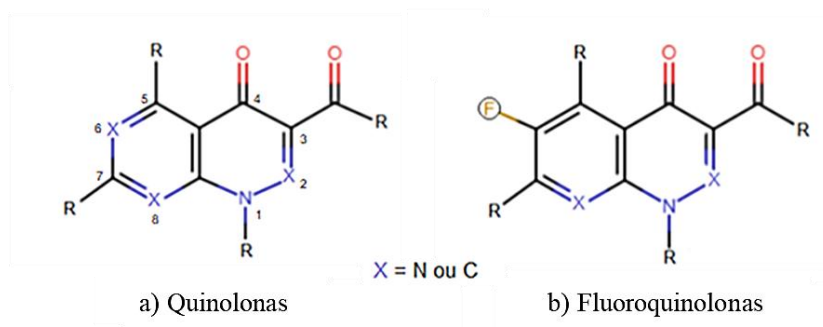
Figura 1.1 – Representação das estruturas moleculares de compostos de base quinolínica com interesse farmacológico **a)** Cloroquina; **b)** Ácido 7-cloro-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico; **c)** Ácido nalidíxico. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

O interesse nas quinolonas antibacterianas cresceu no início da década de 1980, graças ao desenvolvimento de uma segunda geração desses compostos, conhecidas como fluoroquinolonas⁸. A otimização contínua da estrutura das quinolonas levou à descoberta de um átomo de fluor como substituinte no carbono 6 (C6) da estrutura quinolínica inicial, o que resultava em melhorias significativas nas propriedades antibacterianas. Este avanço impulsionou a síntese de uma biblioteca de fluoroquinolonas, marcando o início da segunda geração⁹. A **Figura 1.2** apresenta a estrutura geral das quinolonas (**a**) e das fluoroquinolonas (**b**), ilustrando as diferenças estruturais entre ambas. Foi verificado que as fluoroquinolonas de segunda geração apresentavam maior atividade, nomeadamente em bactérias Gram-positivas, sendo também possível o ajuste das propriedades farmacocinéticas⁸.

O desenvolvimento de novos compostos conduziu a vários antibióticos de largo espectro de atividade, dos quais se destacou uma quinolona de segunda geração, a ciprofloxacina (**Figura 1.2**; estrutura **c**), um dos antimicrobianos mais prescritos atualmente e incluído pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na lista dos medicamentos essenciais. Devido ao sucesso clínico da ciprofloxacina, as relações estrutura-atividade desta molécula foram amplamente estudadas o que propiciou o desenvolvimento de uma ampla gama de antimicrobianos de novas gerações^{5,7,14}. As fluoroquinolonas de terceira geração, de que é

exemplo a levofloxacina (**Figura 1.2**; estrutura **d**), e as de quarta geração, de que é exemplo a moxifloxacina (**Figura 1.2**; estrutura **e**) possuem espectros de atividade mais amplos, com maior efeito contra bactérias Gram-positivas, uma maior eficácia e menor suscetibilidade à perda de atividade por desenvolvimento de resistências ⁹.

Estruturas Gerais:



Exemplos de Fluoroquinolonas

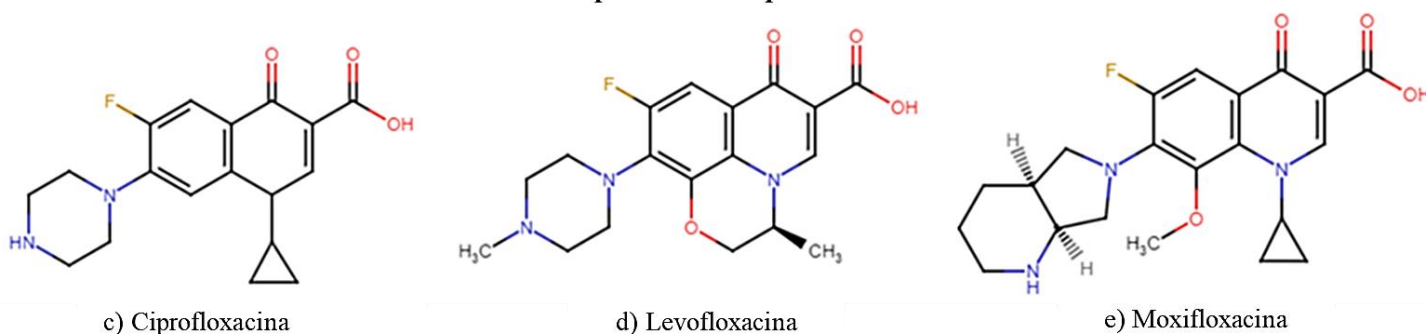


Figura 1.2 – Representação da estrutura geral das **a)** Quinolonas e **b)** Fluoroquinolonas; Exemplos representativos das estruturas químicas de fluoroquinolonas: **c)** Ciprofloxacina (2^a geração), **d)** Levofloxacina (3^a geração) e **e)** Moxifloxacina (4^a geração). (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

As quinolonas são agentes bactericidas que têm como mecanismo de ação a inibição das topoisomerases do tipo II, incluindo a DNA-girase e a DNA-topoisomerase IV, duas enzimas importantes na regulação da síntese do DNA bacteriano. Apresentam ação antibacteriana contra um largo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ¹⁵. De entre as doenças infecciosas em que as fluoroquinolonas assumem um papel relevante destaca-se a tuberculose, resultante de infeção pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. De acordo com dados da OMS, a tuberculose é a doença infecciosa mais mortal, a nível mundial ^{7,16}. Para além da ação bactericida das quinolonas, existem estudos que demonstram a sua importância no tratamento de outras patologias, principalmente como agentes anticancerígenos e como fármacos antiprotozoários ¹⁷.

Apesar das vantagens terapêuticas das quinolonas, de que se destaca o largo espectro de ação, a utilidade clínica desta classe é por vezes limitada devido aos efeitos adversos, que são raros mas potencialmente graves, podendo incluir, entre outros efeitos colaterais, rutura do tendão e aneurisma da aorta. Assim, em geral as quinolonas não são indicados como primeira linha ^{17,18}.

O desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes a quinolonas tem vindo a aumentar de forma constante, comprometendo o seu uso ^{5,14}. A identificação de novas quinolonas que apresentem atividade contra microrganismos multirresistentes e o seu desenvolvimento em novos antibióticos, as quinolonas de quinta geração, será um passo importante na luta contra as infeções bacterianas multirresistentes ¹⁹.

2. Quinolonas em Química Farmacêutica

Nas últimas seis décadas, as quinolonas assumiram um papel fundamental como agentes antimicrobianos de sucesso. São agentes antibacterianos sistêmicos de largo espectro que têm sido usados principalmente no tratamento de infecções do trato respiratório e urinário, sendo ativas contra uma ampla gama de organismos Gram positivos e Gram negativos ^{12,20}.

A descoberta do ácido nalidíxico levou ao início da evolução das quinolonas e à possibilidade de identificar quatro gerações, que são distinguidas pela atividade terapêutica ¹³. Os compostos iniciais desta classe tiveram aplicações terapêuticas limitadas devido à sua eficácia moderada contra bactérias Gram-negativas, principalmente associadas ao tratamento de infecções urinárias ²¹.

Anos mais tarde descobriram que a adição do fluor na posição 6 e um grupo básico aumentam substancialmente a potência antimicrobiana e assim o surgimento das quinolonas de segunda geração ²¹. Esta mudança aumentou eficazmente a atividade das quinolonas, uma vez que a partir do surgimento da primeira fluoroquinolona, a norfloxacin, quase todos os antibióticos quinolônicos, tiveram a designação de fluoroquinolonas, à exceção de alguns compostos mais recentes de quarta geração, que se designam como as “novas quinolonas não fluoradas” ¹⁴. Estas quinolonas não fluoradas podem abrir novos caminhos para o estudo de novas quinolonas ²².

As gerações não são claramente distinguidas umas pelas outras, a sua identificação tem como base o espectro de atividade e o seu perfil farmacocinético ¹³. As quinolonas de cada grupo têm atividade microbiana semelhante e cada geração abrange um novo grupo de patógenos para o seu espectro de ação ou uma maior potência em relação ao anterior ¹⁴. Assim, a segunda geração de quinolonas exibe maior atividade contra bactérias Gram-negativas comparado com a primeira e ainda uma pequena atividade contra bactérias Gram-positivas. A terceira geração para além de ter atividade semelhante à segunda contra as Gram-negativas, tem uma maior atividade contra bactérias Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*. A quarta geração é caracterizada por boa atividade contra Gram-negativas, maior potência contra Gram-positivas e acrescenta atividade contra agentes anaeróbios ²³.

No geral, as quinolonas com atividade antibacteriana estabelecida possuem em comum as seguintes características estruturais: um grupo oxo na posição 4, uma função ácido carboxílico na posição 3 e substituintes nas posições 1 e 7, como se observa na estrutura geral das quinolonas e fluoroquinolonas, representadas na **Figura 1.2** estruturas **a** e **b**, respetivamente.

Através da manipulação da estrutura básica das quinolonas e fluoroquinolonas, incluindo substituições e adição de novas ligações e moléculas à estrutura original, cada quinolona se distingue pela sua variação química. O desenvolvimento de uma nova quinolona, leva a alterações na estrutura base, e têm como objetivo melhorar as propriedades farmacocinéticas, aumentar atividade Gram-positiva e anaeróbia, ter a capacidade de combater estipes resistentes às outras quinolonas e uma menor toxicidade ^{22,24}.

2.1 Quinolonas de Primeira Geração

O ácido nalidíxico (**Figura 2.1**; estrutura **a**), descoberto em 1962, suscitou muito interesse devido às suas propriedades antibacterianas contra bactérias Gram-negativas. Este fármaco foi usado principalmente para tratar infeções urinárias, causadas por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, entre outros. Apresentava, contudo, uma baixa atividade contra bactérias Gram-positivas. O uso deste fármaco foi limitado devido à sua baixa eficácia em algumas estirpes bacterianas e também por efeitos adversos causados, como cefaleias, distúrbios gastrointestinais e visuais e convulsões. Assim, o ácido nalidíxico foi gradualmente substituído por quinolonas com relações estrutura-atividade-toxicidade melhoradas ^{12,25}.

Entre as décadas de 1960 e 1970 surgiram outros compostos de primeira geração, como o ácido oxolínico (**Figura 2.1**; estrutura **b**) e a cinoxacina (**Figura 2.1**; estrutura **c**), com atividade também limitada às infeções do trato urinário e sucesso no mercado restrito. Por outro lado, o ácido pipemídico (**Figura 2.1**; estrutura **e**), que inclui na estrutura uma piperazina na posição 7, revelou maior capacidade de penetração através da parede celular, conferindo-lhe maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* bem como no combate a algumas bactérias Gram-positivas. A adição de um átomo de flúor na posição 6 deu origem à flumequina (**Figura 2.1**; estrutura **f**), que apresentou melhor atividade contra bactérias Gram-positivas ^{12,25}.

Embora estes compostos não tenham sido muito usados a nível clínico, a sua descoberta foi importante no rumo ao desenvolvimento de compostos das gerações seguintes ^{12,25}. No que tange a diversidade estrutural, em algumas quinolonas de primeira geração observa-se a inserção de átomos de nitrogénio adicionais na estrutura quinolínica. Outras modificações químicas substanciais são a presença de anéis heterocíclicos fundidos, de oxigénio nas posições 6 e 7 (ácido oxolínico e cinoxacina) e de azoto nas posições 1 e 8 (flumequina), bem como a presença de aminas cíclicas como substituintes na posição 7 (ácido piromídico [**Figura 2.1**;

estrutura **d]** e pipemídico). Em todos estes compostos manteve-se o substituinte etilo ligado no nitrogênio quinolínico (posição 1), já que a informação disponível à data indicava que a potência antibacteriana era comprometida se o substituinte alquílico na posição 1 fosse maior do que o grupo etilo ²⁶.

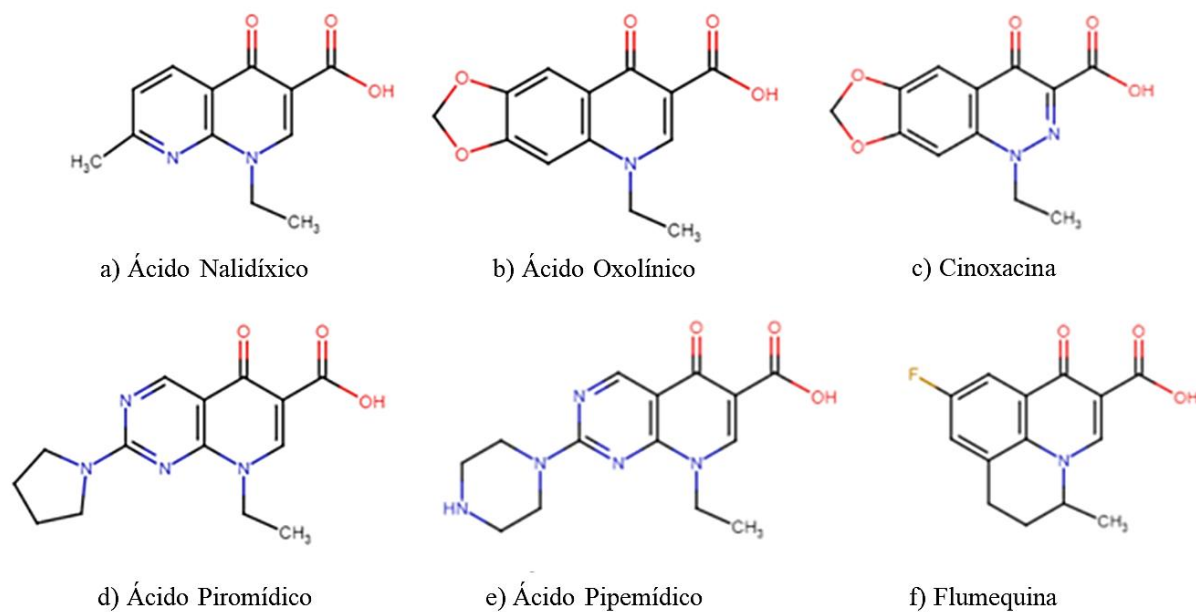


Figura 2.1 – Representação estrutural de quinolonas de primeira geração: **a)** Ácido nalidíxico; **b)** Ácido oxolínico; **c)** Cinoxacina; **d)** Ácido piromídico; **e)** Ácido pipemídico; **f)** Flumequina. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

No geral, as quinolonas de primeira geração demonstram atividade contra bactérias Gram-negativas mas pouca atividade contra Gram-positivas, *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios. Ainda têm utilidade no tratamento de infeções urinárias ²⁷.

2.2 Quinolonas de Segunda Geração

Em 1978 surgiu a primeira quinolona de segunda geração, a norfloxacin (Figura 2.2; estrutura **a)**, que representou uma grande melhoria em relação às quinolonas de primeira geração, apresentando maior potência, um amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-negativas e maior atividade contra algumas bactérias Gram-positivas. Em termos estruturais, esta quinolona combinou o grupo piperazina na posição 7, presente no ácido pipemídico, e o substituinte flúor na posição 6, presente na flumequina. A norfloxacin é considerada a primeira

fluoroquinolona antibacteriana. Apesar de não ser adequada para uso sistémico, a sua introdução estimulou o desenvolvimento de compostos com propriedades melhoradas, surgindo um período de intensa investigação na diversificação estrutural de 6-fluoroquinolonas, que culminou com o desenvolvimento de novas quinolonas de segunda geração utilizadas clinicamente, nomeadamente a pefloxacina, a enoxacina, a fleroxacina, a ciprofloxacina e a ofloxacina (**Figura 2.2**)^{12,25}. Destacam-se a ciprofloxacina e a ofloxacina como as mais amplamente utilizadas, devido às suas biodisponibilidades em formulações orais e intravenosas e ao vasto conjunto de indicações terapêuticas. Estas fluoroquinolonas exibem atividade contra outras infeções, para além das infeções do trato urinário^{24,25}.

As quinolonas de segunda geração têm como base a estrutura da norfloxacina, conservando um flúor na posição 6. Este substituinte manteve-se nas gerações seguintes, sendo estabelecido que contribui para o aumento da atividade do fármaco. Outras modificações na estrutura da norfloxacina originaram a pefloxacina (**Figura 2.2**; estrutura **b**), a enoxacina (**Figura 2.2**; estrutura **c**) e a fleroxacina (**Figura 2.2**; estrutura **d**). Estas modificações permitiram manter a potência bacteriana, aumentando o tempo de meia-vida e aportando melhorias significativas na absorção do fármaco pelo organismo. Com exceção da fleroxacina, os restantes compostos mantiveram o substituinte etilo na posição 1, tal como no ácido nalidíxico^{26,27,28}. Porém, em esforços subsequentes no sentido de otimizar a atividade foi introduzido um substituinte ciclopropilo na posição 1, originando a ciprofloxacina (**Figura 2.2**; estrutura **e**). Devido ao seu amplo espectro de atividade, a ciprofloxacina foi a primeira quinolona com utilidade no tratamento de várias infeções, continuando a ser um dos antibióticos clinicamente mais importantes^{28,29}. A ofloxacina (**Figura 2.2**; estrutura **f**) possui um núcleo tricíclico, incorporando um anel que liga os átomos N1 e C8. Esta estrutura é também observada na flumequina, uma quinolona de primeira geração, sendo associada a melhorias na atividade^{26,28}. Contudo, a ofloxacina incorpora também características semelhantes à ciprofloxacina. Globalmente, e em comparação com a ciprofloxacina, a estrutura da ofloxacina confere-lhe uma absorção gastrointestinal mais rápida, garantindo maiores concentrações plasmáticas e um maior tempo de meia vida^{12,25}.

No geral, as quinolonas de segunda geração caracterizam-se por terem uma excelente atividade contra bactérias Gram-negativas, destacando-se a ciprofloxacina, com o melhor espectro de atividade. As melhorias na atividade estão associadas a otimização farmacodinâmica, traduzindo-se no aumento da potência na interação com a enzima alvo. A principal fragilidade das quinolonas de segunda geração é o facto de possuírem atividade limitada contra bactérias

Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Outra desvantagem é a possibilidade de conduzirem a efeitos adversos, de que se destaca a toxicidade ao nível do sistema nervoso central, e a fototoxicidade. Embora estes efeitos sejam raramente observados, podem ter consequências graves ^{26,30}.

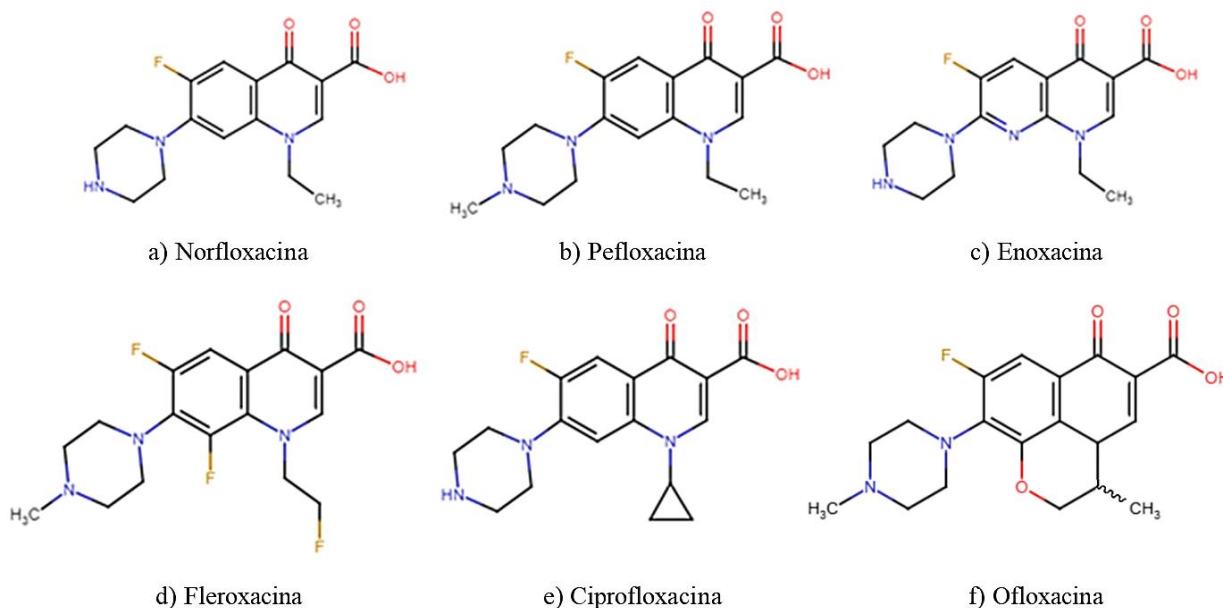


Figura 2.2 – Representação estrutural de quinolonas de segunda geração: **a)** Norfloxacin; **b)** Pefloxacin; **c)** Enoxacin; **d)** Fleroxacin; **e)** Ciprofloxacin; **f)** Ofloxacin. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

2.3 Quinolonas de Terceira Geração

Com o intuito de desenvolver fármacos com maior atividade contra bactérias Gram-positivas foram preparadas e testadas novas quinolonas de forma a encontrar moléculas que apresentassem um espectro de ação mais alargado, abarcando estas estirpes ³¹. O sucesso da ciprofloxacin levou a que a sua estrutura fosse estudada em detalhe, o que conduziu ao desenvolvimento de uma ampla gama de novas fluoroquinolonas, algumas das quais constituem a terceira geração desta classe farmacológica. As estruturas destas moléculas, designadas por esparfloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, clinafloxacin e levofloxacin, estão representadas na **Figura 2.3** ⁹. Estas fluoroquinolonas resultam de otimização estrutural das

fluoroquinolonas anteriores, com o facto de melhorar a atividade contra bactérias Gram-positivas. As alterações estruturais incluem a introdução de substituintes em C5 (amina ou metilo), a introdução de substituinte em C8 (fluor, cloro ou grupo metoxi) e a alquilação do substituinte piperazínico em C7. Para além de melhorar a atividade contra as bactérias Gram-positivas, as alterações estruturais conduziram a fluoroquinolonas mais seguras, nomeadamente com menor propensão para provocar efeitos adversos no sistema nervoso central, e também com maior semivida, comparadas com as quinolonas das gerações antecessoras ^{14,31}. A esparfloxacina (**Figura 2.3**; estrutura **c**) exhibe um grupo amina em C5 que lhe confere maior atividade contra bactérias Gram-positivas. Esta fluoroquinolona possui também um substituinte flúor em C8 e a piperazina em C7 está dimetilada. A grepafloxacina e a gatifloxacina (**Figura 2.3**; estruturas **b** e **e**, respetivamente) incorporam uma piperazina em C7 que está metilada, a grepafloxacina contém um substituinte metilo em C5 e a gatifloxacina um grupo metoxi em C8. A levofloxacina (**Figura 2.3**; estrutura **a**), um isómero L da ofloxacina e quatro vezes mais ativa que esta, contém um grupo piperazinilo não substituído em C7. A clinafloxacina (**Figura 2.3**; estrutura **d**) inclui um grupo 3-aminopirrolidin-1-il em C7 e um substituinte cloro em C8 ²².

No geral, as fluoroquinolonas de terceira geração são ativas contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, e possuem um perfil farmacocinético semelhante ao das fluoroquinolonas de segunda geração ³². Dá-se especial evidência à levofloxacina, usada no tratamento da tuberculose e em infeções multirresistentes ⁹.

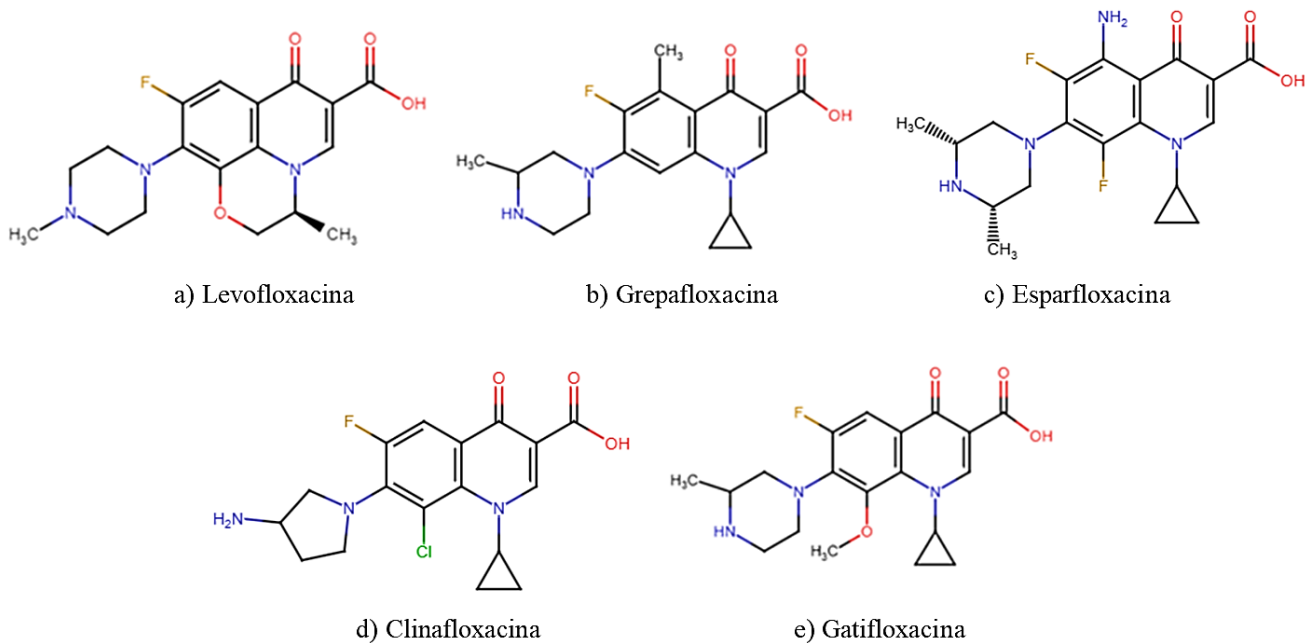


Figura 2.3 – Representação estrutural de quinolonas de terceira geração: **a)** Levofloxacin; **b)** Grepafloxacin; **c)** Esparfloxacin; **d)** Clinafloxacin; **e)** Gatifloxacin. (com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

2.4 Quinolonas de Quarta Geração

O desenvolvimento das quinolonas de quarta geração também teve como base a estrutura da ciprofloxacina ⁹. A principal vantagem destas quinolonas é a sua capacidade para combater infecções provocadas por agentes anaeróbios, a que acresce maior potência contra bactérias Gram-positivas, retendo a potência exibida pelas fluoroquinolonas de 3^a geração no combate a bactérias Gram-negativas ^{26,33}.

A trovafloxacin foi a primeira quinolona de quarta geração a ser introduzida, contudo foi rapidamente retirada devido a relatos de hepatotoxicidade elevada ^{24,25}. Foram desenvolvidas outras fluoroquinolonas de quarta geração, nomeadamente a gemifloxacina, a moxifloxacina, a prulifloxacina, a finafloxacina e a delafloxacina (**Figura 2.4**) ^{14,34,35}. Na trovafloxacina e na gemifloxacina (**Figura 2.4**; estruturas **a** e **b**, respetivamente) surge um átomo de azoto em posição 8 do núcleo quinolínico, tendo esta alteração sido associada à atividade anaeróbia destas fluoroquinolonas. Na trovafloxacina, a presença do substituinte 2,4-difluorofenilo em N1 foi associada ao aumento da potência antibacteriana da molécula. Na gemifloxacina, o substituinte na posição 7 é também associado ao aumento da sua atividade antibacteriana. Na moxifloxacina (**Figura 2.4**; estrutura **c**), o grupo azabícíclico em C7 também contribuiu para o

aumento de potência antibacteriana ^{14,31}. A prulifloxacin (Figura 2.4; estrutura d) contém um heterociclo de enxofre fundido nas posições N1 e C2 que conduziu ao aumento da atividade antibacteriana, bem como um grupo oxodioxolenilmetilo ligado ao anel piperazínico em posição 7, que contribuiu para melhorar a biodisponibilidade oral. A prulifloxacin é um pró-fármaco da ulifloxacin, o metabolito ativo (Figura 2.5) ^{36,37}.

Recentemente surgiram mais duas fluoroquinolonas de quarta geração. A finafloxacin (Figura 2.4; estrutura e) surgiu em 2014 e a delafloxacin (Figura 2.4; estrutura f) surgiu em 2017, tendo esta sido a última fluoroquinolona aprovada. Ao contrário das anteriores, estas fluoroquinolonas são neutras, devido às características do grupo substituinte em C7, anel hidroxiazetidina na delafloxacin, e substituinte quiral na finafloxacin, apresentando maior atividade bactericida e maior acumulação, em condições ligeiramente acídicas ^{34,35}. A delafloxacin distingue-se também pela presença de um substituinte Cl em C8, que melhora a estabilidade metabólica do composto. A finafloxacin mantém o ciclopropilo em N1, como a maioria das fluoroquinolonas mas contém um substituinte ciano na posição 8 (cianoquinolona) ^{34,38}.

Tal como a levofloxacin, a moxifloxacin é usada no tratamento da tuberculose e de infeções multirresistentes, sobretudo infeções respiratórias. Destaca-se como a mais usada, de entre as quinolonas de quarta geração ⁹.

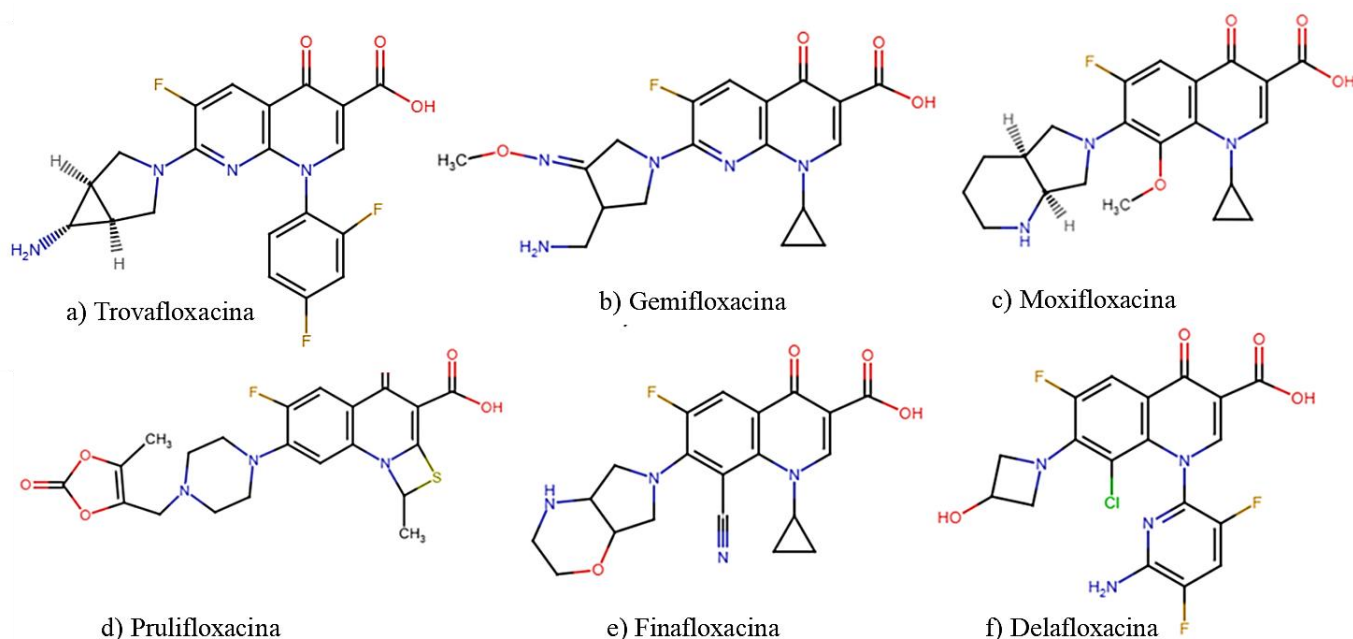


Figura 2.4 – Representação estrutural de quinolonas de quarta geração: **a)** Trovafloxacin; **b)** Gemifloxacin; **c)** Moxifloxacin; **d)** Prulifloxacin; **e)** Finafloxacin; **f)** Delafloxacin. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

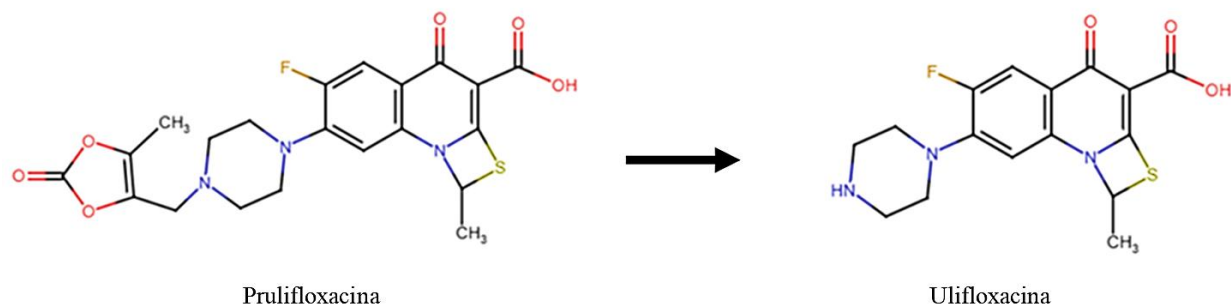


Figura 2.5 – Representação da conversão de prulifloxacin no seu metabolito ativo, ulifloxacin. (com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

2.4.1 Novas Quinolonas Não Fluoradas

Desde o desenvolvimento da primeira fluoroquinolona surgiram vários estudos com o objetivo de compreender a importância do flúor na posição 6 nas propriedades farmacológicas das quinolonas, especialmente no que tange à contribuição para o aumento da atividade antibacteriana. Alguns autores apresentaram evidências indicativas de que a presença do flúor na posição 6 é importante para melhorar a potência e o espectro de ação antibacteriana das quinolonas, tendo também reportado que a ausência ou presença de substituinte flúor noutras posições da estrutura quinolínica não trazia vantagens^{39,40}.

Em paralelo, resultados de um estudo publicados em 1992 indicaram que era possível desenvolver quinolonas sem um flúor na posição 6 que mantivessem atividade antibacteriana equiparável às fluoroquinolonas, desde que os substituintes nas posições 1 e 7 fossem adequadamente selecionados. Verificou-se que estas moléculas possuíam menor genotoxicidade e uma atividade melhorada contra bactérias Gram-positivas, quando comparadas com as fluoroquinolonas. Estes resultados tiveram grande importância, sobretudo porque o uso das fluoroquinolonas tem vindo a ser comprometido devido a seleção para resistência bacteriana e também pelos efeitos adversos que apresentam^{39,40}. A crescente necessidade de desenvolver novas quinolonas originou vários estudos com o objetivo de sintetizar quinolonas não fluoradas, contudo apenas se destacaram a ozenoxacina, a nemonoxacina e a garenoxacina (**Figura 2.6**), também classificadas como quinolonas de quarta geração. Estas quinolonas possuem um substituinte ciclopropilo ligado ao azoto, na posição 1, tal como a ciprofloxacina e várias fluoroquinolonas de terceira e quarta geração, já que este grupo é conhecido por melhorar a potência antibacteriana das quinolonas. Tal como as fluoroquinolonas de quarta geração acima referidas, a nemonoxacina e a garenoxacina

apresentam amplo espectro de ação contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e anaeróbias^{41,42,43}.

Na garenoxacina (**Figura 2.6; estrutura a**), o substituinte difluorometoxi na posição 8 potencia a sua atividade na inibição dos alvos bacterianos⁴³. A adição dos substituinte azabíclico na posição 7 aumenta a lipofilicidade e o tempo de meia vida da molécula¹⁴. A garenoxacina foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) em 2006. Foi considerada uma quinolona promissora devido às diferentes características estruturais que apresenta e ao facto de exibir um amplo espectro de atividade. Contudo foi retirada um ano depois devido a preocupações associadas à segurança, dados os efeitos adversos suscitados pela sua utilização^{44,45}.

A ozenoxacina (**Figura 2.6; estrutura b**) aprovada pela FDA em 2017 como antibiótico tópico para o tratamento de impetigo causado por *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus pyogenes*, é a única “nova” quinolona não fluorada com uso clínico⁴⁶. A sua estrutura química inclui um substituinte ciclopropilo ligado ao azoto na posição 1, um grupo piridinilo na posição 7 e um grupo metilo na posição 8⁴⁷.

A nemonoxacina (**Figura 2.6; estrutura c**) é uma quinolona desenvolvida a partir de uma série de quinolonas não fluoradas com um substituinte metoxi em posição 8. Estudos indicam que os substituintes metoxi em C8 conferem maior espectro de ação às quinolonas⁴¹. A nemonoxacina tem maior atividade que algumas fluoroquinolonas usadas contra bactérias Gram-positivas resistentes a antibióticos típicos, podendo no futuro desempenhar um papel muito relevante no tratamento de diversas doenças infecciosas^{48,49}.

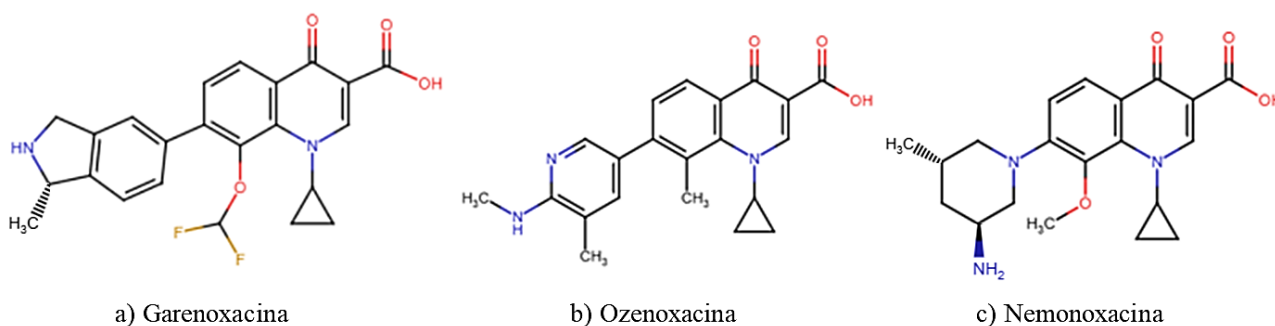


Figura 2.6 – Representação estrutural de “novas” quinolonas não fluoradas: **a)** Garenoxacina; **b)** Ozenoxacina; **c)** Nemonoxacina; (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

3. Relação Estrutura-Função nas Quinolonas

Diversos aspetos estruturais das quinolonas impactam diretamente a sua atividade antibacteriana. Por esse motivo, é importante realizar estudos que avaliem a eficácia terapêutica e o perfil de segurança de cada quinolona desenvolvida. A análise das relações estrutura-atividade e estrutura-toxicidade permite identificar modificações estruturais que melhoram a ação antimicrobiana, através da otimização do perfil farmacodinâmico, que é determinado pelas interações fármaco-alvos, e do perfil farmacocinético, dependente das propriedades ADMET. Da mesma forma, é possível avaliar potenciais efeitos causados por alterações estruturais no perfil de toxicidade. Combinando toda a informação, é possível desenvolver novas quinolonas, com melhor eficácia terapêutica e maior segurança ^{50,51}.

3.1. Relação Estrutura-Atividade (SAR)

Como já descrito, a atividade antimicrobiana das quinolonas depende da estrutura 4-oxo-quinolínica, ou fragmento 4-quinolona. Ao longo de décadas de investigação conducentes ao desenvolvimento das várias gerações de quinolonas com atividade antimicrobiana, a estrutura 4-oxo-quinolínica tem vindo a ser modificada com a finalidade de alcançar uma melhoria contínua da eficácia farmacológica. Este percurso evolutivo foi guiado pela informação de relações estrutura-atividade que foi sendo adquirida ao longo do processo de otimização, sempre com o objetivo de desenvolver quinolonas com atividade melhorada, otimizando a farmacodinâmica e a farmacocinética, e reduzindo a toxicidade e as interações medicamentosas ^{50,52}. As alterações estruturais que conduziram aos avanços acima descritos basearam-se essencialmente em ajustes na natureza química dos substituintes introduzidos nas várias posições da estrutura 4-oxo-quinolínica rígida. Em geral, as posições 1, 5, 6, 7 e 8 desta estrutura base são os domínios cruciais para a introdução de diversidade química, sendo que esta diversidade permitiu a construção de bibliotecas de compostos a partir das quais foram selecionadas as espécies farmacologicamente ativas que revelaram maior eficácia clínica, maior capacidade para retardar a seleção para resistências e maior segurança ^{50,53}. Por forma a resumir os dados de relação estrutura-atividade antibacteriana recolhidos ao longo do tempo, apresenta-se em seguida uma análise breve das modificações introduzidas através dos diferentes substituintes, e seus efeitos, para cada uma das diferentes posições da estrutura 4-oxo-quinolínica ⁵⁴.

- Posição 1

Os substituintes ligados ao átomo de azoto na posição 1 da estrutura 4-oxo-quinolínica influenciam a potência, que depende do perfil farmacodinâmico, bem como as propriedades microbiológicas e farmacocinéticas. Os substituintes mais comuns nas quinolonas de primeira e segunda gerações são grupos alquílicos de cadeia curta, nomeadamente etilo ou fluoroetilo, Nalguns casos a cadeia alquílica é estendida ou ramificada, permitido a ligação entre as posições N1 e C8 através da formação de um anel alifático de seis membros. De notar que as primeiras quinolonas demonstravam boa atividade contra bactérias Gram-negativas mas a sua atividade era fraca a moderada contra bactérias Gram-positivas. O grupo ciclopropilo já presente na ciprofloxacina (2ª geração), conferiu melhores propriedades farmacológicas e maior espectro de atividade, estando presente na maioria das quinolonas de terceira e quarta gerações. Outro substituinte também encontrado nas quinolonas de terceira e quarta gerações é o 2,4-difluorofenilo. As quinolonas de terceira e quarta gerações já apresentam atividade clinicamente útil contra bactérias Gram-positivas, mantendo a sua atividade contra Gram-negativas ^{23,54,55}. De referir que a posição 1 deve ser substituída, pois a presença de hidrogénio ligado ao azoto poderia conduzir a tautomeria entre as formas 4-oxo e 4-hidroxi, representada na **Figura 3.1**, que teria impacto na atividade farmacológica ⁵⁶.

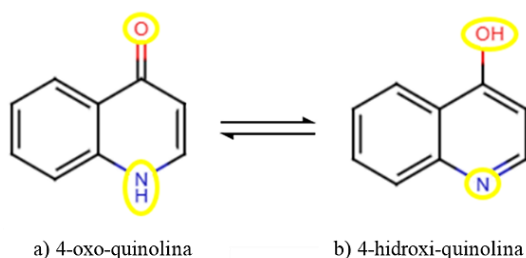


Figura 3.1 – Representação da tautomeria entre 4-oxo-quinolína e 4-hidroxi-quinolína. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

- Posição 2

Esta localização é muito próxima do sítio de ligação da quinolona à DNA girase e à DNA topoisomerase IV. Estudos permitiram concluir que qualquer substituinte volumoso nesta posição inibe a ação farmacológica em um menor nível de atividade microbiológica. De entre as quinolonas antibacterianas apenas no caso da prulifloxacina, o pró-fármaco da ulifloxacina, se observa uma ligação envolvendo o carbono em posição 2 e um átomo de enxofre, formando

um anel de quatro átomos no qual também intervém o azoto em posição 1. A informação disponível indica que somente um grupo pequeno pode ser usado como substituinte, na posição 2 ^{54,55,57}.

- Posições 3 e 4

De acordo com os estudos de mecanismo de ação antibacteriana das quinolonas, os grupos 3-carboxilato e 4-oxo são essenciais para a ligação à enzima e transporte bacteriano. Nenhum outro substituinte gerou moléculas com atividade antibacteriana útil. Em conformidade, os grupos 3-carboxilato e 4-carbonil são considerados essenciais para a atividade antimicrobiana da classe ^{54,57,58}.

- Posição 5

A informação disponível revela que a introdução de alguns grupos nesta posição permite controlar a potência antibacteriana e o espectro de ação. A introdução permitiu modular potência e aumentar a atividade contra bactérias Gram-positivas ^{54,59}.

- Posição 6

A introdução de um substituinte flúor na posição 6 melhorou significativamente a atividade antimicrobiana das quinolonas, em comparação com os agentes quinolónicos originais, dando origem a uma subclasse, as fluoroquinolonas, atualmente muito utilizadas e clinicamente muito eficazes. Os estudos realizados indicam que a presença de um flúor como substituinte em posição 6 aumenta a atividade contra bactérias Gram-negativas e facilita a penetração na célula, permitindo assim que a concentração intracelular de fármaco seja maior ^{54,57,58}.

- Posição 7

A natureza dos substituintes na posição 7, considerada a posição que permite maior diversidade estrutural, tem alguma influência na potência, espectro, segurança e farmacocinética. A otimização das propriedades ADMET é conseguida sobretudo por ajuste do substituinte nesta posição. Compostos heterocíclicos alifáticos, com nitrogénio, de cinco ou seis membros são os substituintes mais comumente utilizados nesta posição, sendo que a presença de um átomo de nitrogénio é essencial para conseguir formulações que permitam biodisponibilidade oral. Mas a substituição nesta posição também afeta a atividade antibacteriana, uma vez que esta parte da molécula interage diretamente com a enzima DNA girase e, dependendo da natureza do grupo introduzido, pode melhorar a farmacodinâmica, aumentando a atividade tanto contra bactérias Gram-positivas quanto contra Gram-negativas. Ou seja, a escolha criteriosa do substituinte

impacta na potência, no espectro de ação e nas propriedades farmacocinéticas das quinolonas antibacterianas^{23,54,57,58}.

- Posição 8

Os estudos indicam que a substituição nesta posição permite modular principalmente a atividade contra as bactérias anaeróbias, e também contra bactérias Gram-positivas. Ou seja, a natureza do substituinte nesta posição permite ajustar o espectro de ação antibacteriana, alterando o alvo de ação das quinolonas. Por exemplo, um hidrogénio em posição 8, como na ciprofloxacina, ou um anel fundido, como na prulifloxacina/ulifloxacina, permitem atividade muito elevada contra a topoisomerase IV, com redução da atividade clinicamente útil contra a DNA girase^{53,54,57}.

A **Figura 3.2** apresenta um resumo desta análise de relação estrutura-atividade (SAR) das quinolonas, pretendendo facilitar a apreensão da informação recolhida para alavancar futuros desenvolvimentos estruturais que permitam melhorar a atividade antimicrobiana e estender a vida útil desta importante classe de antibióticos⁵⁴.

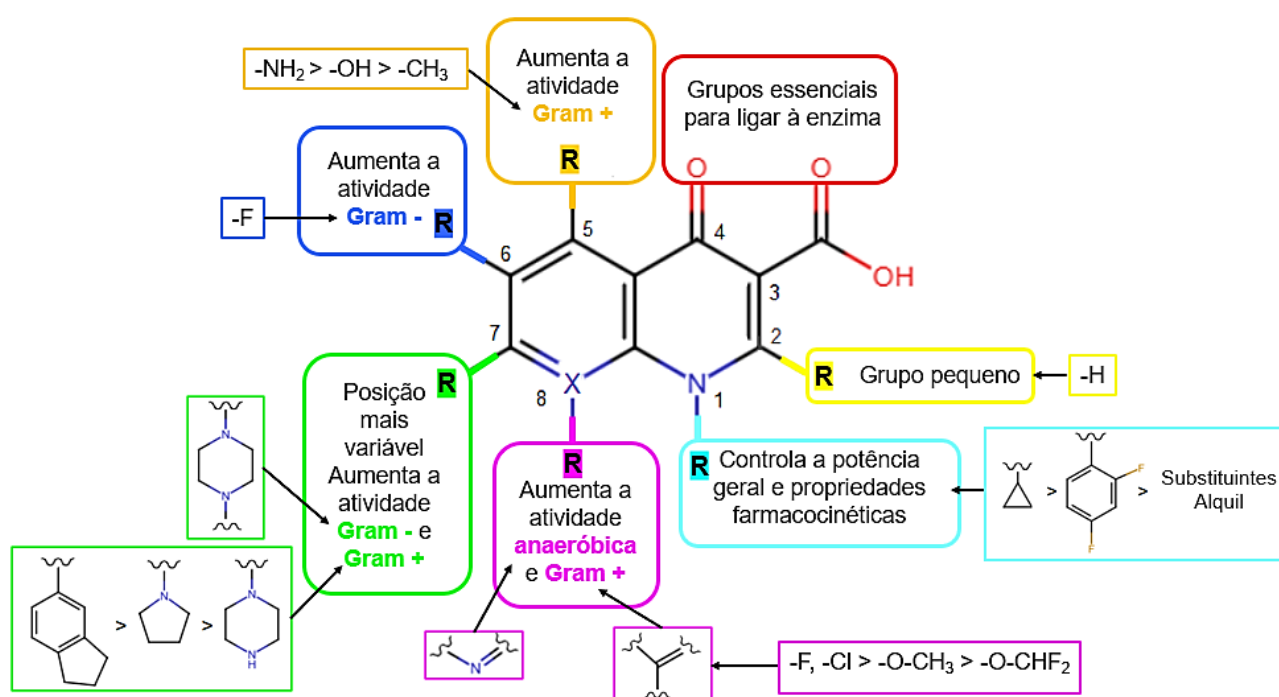


Figura 3.2 – Representação esquemática da estrutura nuclear das quinolonas, indicando os principais pontos de introdução de diversidade estrutural e informação sobre relação estrutura-atividade (SAR). Indicação resumida dos efeitos farmacológicos que os respetivos substituintes (**R**) causam, sendo que na posição 3 e 4, os grupos presentes são essenciais à atividade das quinolonas. Cada posição é destacada a diferentes cores, realçando as características essenciais à atividade do fármaco. (desenhada com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

3.2. Relação Estrutura-Toxicidade (STR)

Quando comparamos famílias de antibióticos, as quinolonas são globalmente mais tóxicas que as cefalosporinas ou as penicilinas. Devido à sua toxicidade intrínseca, as quinolonas causam efeitos colaterais adversos que limitam o seu uso, podendo tais efeitos variar desde leves e mais frequentes a graves e raros ⁶⁰. Verificou-se que os efeitos adversos das quinolonas estão associados às características estruturais destes fármacos, sendo a natureza e intensidade dos efeitos dependente da natureza química dos substituintes e do padrão de substituição na estrutura 4-oxoquinolínica ⁵¹. Os estudos realizados indicam que as variações na toxicidade das quinolonas se devem a modificações estruturais introduzidas por diferentes substituintes em posições específicas, o que sugere a possibilidade de modular a toxicidade ⁶¹.

Compostos com grupos amina ou metilo na posição 5, flúor nas posições 6 e/ou 8, e cloro na posição 8 demonstraram genotoxicidade. Na posição N1, substituintes como ciclopropilo e grupos alquilo estão relacionados com a inibição do citocromo P450. Relativamente à posição 8, a ligação a um átomo de azoto ou, no caso de ligação a carbono, a introdução de cadeias laterais volumosas, parecem também intensificar a interação com o citocromo P450 ⁶¹. Foi ainda proposto que quinolonas com grupos amina na posição 5 e flúor ou cloro na posição 8 podem induzir fototoxicidade associada à acumulação do fármaco na pele, quando há exposição à luz solar ⁵¹. Por fim, foi demonstrado que, na posição 7, alguns substituintes inibem os recetores GABA, um neurotransmissor inibitório fundamental, o que aumenta os efeitos adversos no sistema nervoso central, provocando tonturas, insónia e cefaleias ⁶².

A **Figura 3.3** apresenta um resumo da análise da relação estrutura-toxicidade (STR) das quinolonas, facilitando a compreensão dos principais pontos a melhorar na estrutura e futuros desenvolvimentos desta classe. Com o avanço da investigação, e ao longo das várias gerações de quinolonas antibacterianas, a toxicidade foi reduzida por ajustes estruturais. As quinolonas mais recentes, por exemplo a moxifloxacina, já apresentam menos efeitos adversos ⁶¹. O perfil de segurança das quinolonas é regularmente atualizado, principalmente devido aos efeitos fatais que algumas causam, como por exemplo rutura e dissecção aórtica ⁶³.

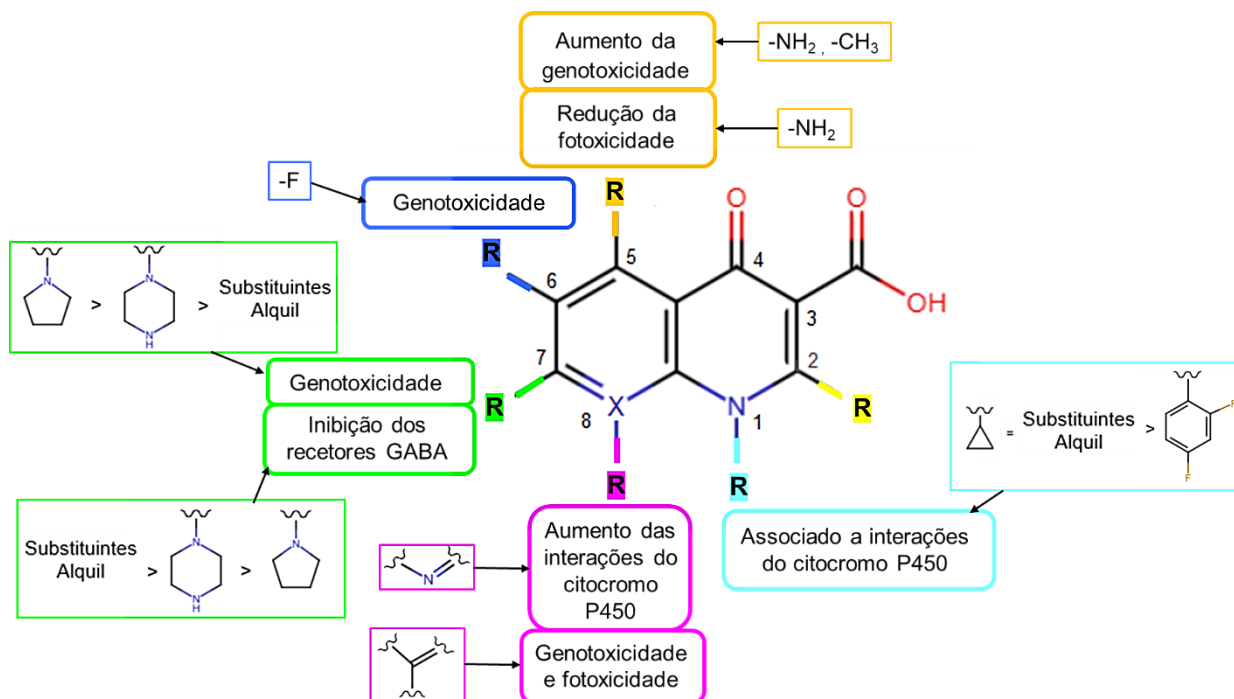


Figura 3.3 – Representação esquemática da estrutura nuclear das quinolonas indicando os principais pontos de substituição e informação de relação estrutura-toxicidade (STR). Cada substituinte (R) está realçado a uma cor diferente, destacando os diferentes efeitos adversos que podem estar associados a cada um. (desenhada com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

4. Mecanismo de Ação das Quinolonas

Com a descoberta do ácido nalidíxico, estudos conduzidos para esclarecer o seu mecanismo de ação demonstraram que o composto era inibidor da síntese do DNA bacteriano ⁶⁴. Mais tarde, percebeu-se que a inibição da síntese de DNA pelas quinolonas se deve à interação com duas topoisomerasas essenciais, a DNA girase e a DNA topoisomerase IV, com eficiência variável em diferentes bactérias ^{11,65}.

Devido às suas características mecânicas, ambas as enzimas pertencem às topoisomerasas do tipo II, uma vez que atuam na resolução de problemas topológicos da molécula de DNA por meio de clivagem simultânea das duas fitas, e são classificadas na subfamília A. A nomenclatura de algumas topoisomerasas de DNA baseia-se na ordem da sua descoberta (desde Topo I até VI). Nesse sistema, as isoformas com numeração ímpar pertencem ao tipo I enquanto as de numeração par correspondem ao tipo II, como é o caso da topoisomerase IV. Outras topoisomerasas receberam nomes específicos, como é o caso da girase, um nome que destaca a atividade de superenrolamento ⁶⁶. As topoisomerasas bacterianas são essenciais para a replicação do DNA bacteriano e são diferentes de estruturas presentes em organismos eucariotas, incluindo humanos, o que as torna excelentes alvos terapêuticos para o desenvolvimento de agentes antibacterianos. Além destas, a subfamília da topoisomerase IIA inclui também as topoisomerasas II α , presentes em organismos eucariotas, incluindo humanos. Estruturalmente, as topoisomerasas procarióticas são heterotetrâmeros, enquanto as eucarióticas pertencem ao grupo dos homodímeros ^{1,67}.

Os fármacos classificados como inibidores de topoisomerasas podem ser divididos em dois grupos: venenos de topoisomerase, que atuam através da quebra da cadeia de DNA, impedindo a religação da cadeia simples, ou inibidores catalíticos, que inibem a atividade enzimática da topoisomerase, impedindo-a de se ligar ao DNA. Em qualquer das situações, a ação dos inibidores leva à morte celular por apoptose ⁶⁷.

4.1 Alvos Primários em Bactérias

As topoisomerasas bacterianas são os principais alvos das quinolonas em bactérias. Compreendem duas subunidades diferentes que formam um tetrâmero e desempenham papéis essenciais na maioria dos processos da atividade do DNA, incluindo replicação, transcrição, recombinação e reparação ⁶⁸. Induzem quebras transitórias na fita de DNA, e assim ligam-se

covalentemente à extremidade 5' do DNA para formar o complexo enzima-DNA. Após a ligação, têm como função regular o bloqueio da replicação do DNA e inibição da síntese e divisão celular ^{11,64,68,69,70}.

Para exercer os efeitos antibacterianos, as quinolonas são transportadas para dentro da célula bacteriana por um processo de difusão simples. Na sua presença, para que haja alterações conformacionais de que resulta a inibição da atividade enzimática da topoisomerase, interagem com o complexo DNA-enzima formando o complexo fármaco-enzima-DNA (conhecido como complexo ternário). Quando as topoisomerases são inibidas, alguns processos essenciais para a replicação são interrompidos, os fragmentos de DNA ficam danificados, e posteriormente são degradados por exonucleases bacterianas. A acumulação dos danos no DNA leva à morte celular por apoptose. Neste processo, o ciclo celular é interrompido na fase G2, a célula não continua o ciclo de vida e a bactéria morre ^{64,65,69,70}.

Uma parte essencial da ligação da quinolona à enzima é a presença de um íon magnésio Mg^{2+} coordenado com quatro moléculas de água, que forma uma ponte crítica entre o carbonilo em C3, o grupo carboxílico em C4 da quinolona, e a enzima. Uma vez formados, os complexos fármaco- Mg^{2+} -enzima-DNA tornam as enzimas tóxicas para a célula, com os processos de replicação e transcrição bloqueados ^{71,72}. Sem o íon, a ligação ao fármaco não acontece de forma eficiente. Além do bloqueio da replicação, as quinolonas também aumentam a produção intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS). A acumulação progressiva de ROS sobrecarrega o mecanismo de reparação, o que resulta em morte celular bacteriana ⁷².

A formação de complexos fármaco-enzima-DNA é o evento central na ação das quinolonas. A quinolona bloqueia o movimento da forquilha de replicação e dos complexos transcricionais, inibindo o crescimento bacteriano, causando morte celular ⁷⁰. Inicialmente, liga-se a um complexo de clivagem DNA-topoisomerase, que contém o DNA quebrado e não pode ser religado. No entanto, existem quebras “ocultas” de DNA que são reversíveis, sendo necessários eventos adicionais para conduzir à morte da bactéria ⁹. Dependendo da forma como o ponto de clivagem é processado, a morte da bactéria pode ocorrer lentamente ou rapidamente, conforme as concentrações. A letalidade desta ação está representada **Figura 4.1**. Se o complexo de clivagem topoisomerase-DNA não for processado, a replicação e transcrição de DNA não continuam (são bloqueadas), levando à morte lenta, o que acontece quando há baixas concentrações de fármaco e é o mais comum. Se o complexo de clivagem for processado, e após a remoção da topoisomerase as quebras de DNA não forem reparadas, vai ocorrer

fragmentação cromossômica, o que causa morte rápida da célula. Este processo ocorre quando há concentrações mais elevadas de quinolonas, ou seja, acima da concentração inibitória mínima (CIM)^{9,64,65}.

O direcionamento ao alvo primário pelas quinolonas varia de acordo com a espécie bacteriana e a quinolona específica. No entanto, generaliza-se que o alvo principal em bactérias Gram-negativas é a DNA girase e em Gram-positivas é a topoisomerase IV. Como as duas enzimas têm funções diferentes, a resposta às quinolonas também difere^{64,65}.

A especificidade mecanística traz implicações importantes no desenvolvimento de resistências às quinolonas. As quinolonas mais recentes, de quarta geração, apresentam maior eficácia contra as estirpes resistentes, comparando com as mais antigas, o que se deve ao facto de possuírem uma ação dupla inibindo ambas as enzimas, enquanto que as outras atuam essencialmente num alvo específico. A ação em dois alvos retarda o surgimento de resistências, com mutações duplas para as quinolonas, sendo o seu uso clínico preferencial^{73,74}.

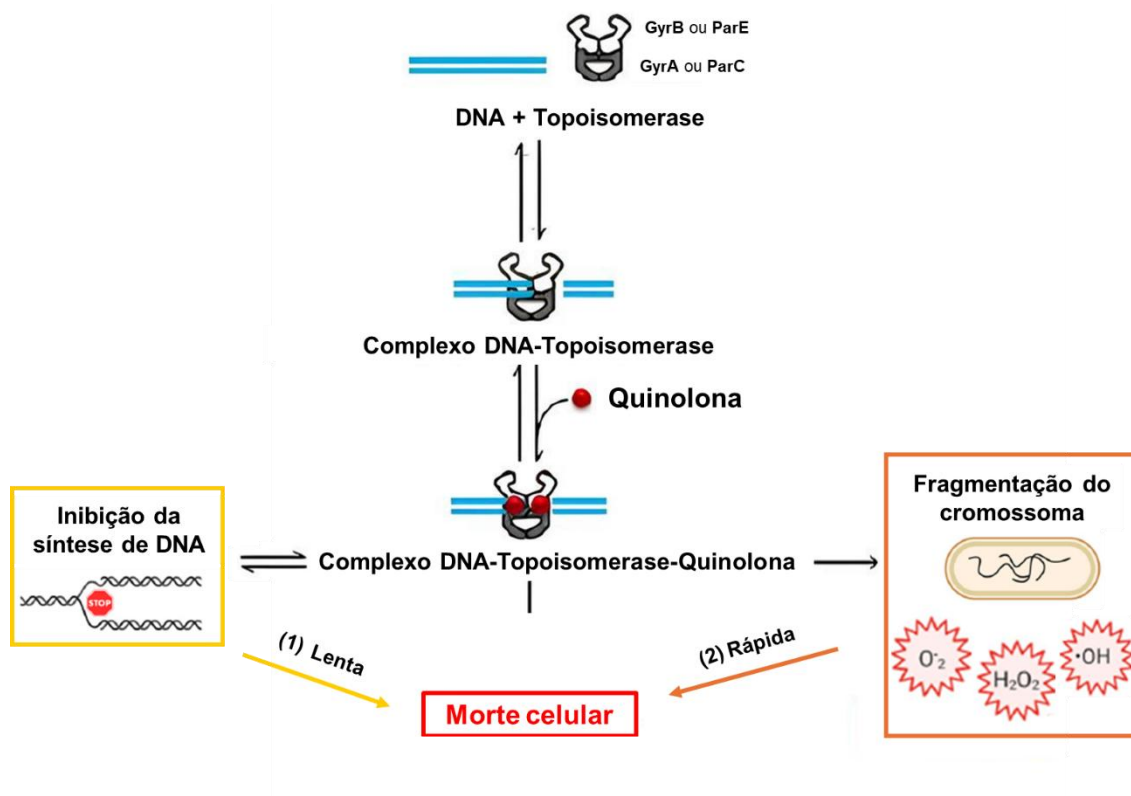


Figura 4.1 – Representação do mecanismo de ação das quinolonas. Para ocorrer a replicação do DNA, as topoisomerasas induzem cortes na molécula. A formação do complexo DNA-topoisomerase-quinolona inibe a replicação do DNA, impedindo a religação dos cortes da dupla hélice, o que leva à morte celular, por duas vias: **(1) Morte Lenta**, quando não ocorre o processo de clivagem e há inibição da síntese do DNA; **(2) Morte Rápida**, quando a topoisomerase é removida e a fita dupla não é reparada levando à fragmentação do cromossoma. O complexo de clivagem estabilizado ou a remoção da topoisomerase podem resultar na acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem acelerar a morte das células. Adaptado de (9) e (70).

4.1.1 DNA Girase

Logo após a descoberta da DNA girase, em 1976, confirmou-se que a subunidade A (GyrA) era responsável pela sensibilidade ao ácido nalidíxico, sugerindo que é o seu alvo primário ⁶⁴.

A girase, pertencente ao grupo das topoisomerasas do tipo IIA, funciona como um heterotetrâmero composto por quatro subunidades monoméricas, duas GyrA e duas GyrB, codificadas pelos genes *gyrA* e *gyrB*, respetivamente (**Figura 4.2a**) ^{64,73}. A subunidade GyrA, que contém o domínio de quebra e união do DNA, é responsável pelo corte e posterior religação do DNA. Já a GyrB, por meio do seu domínio ATPase fornece energia necessária para impulsionar o ciclo catalítico ⁷⁵.

A atividade enzimática da girase é essencial para a regulação da super-helicidade do DNA, bem como para a replicação bacteriana, iniciação e alongamento da transcrição. A enzima atua através da promoção de uma quebra transitória, de cadeia dupla para cadeia simples, da região do DNA envolvida pela enzima, remove as superespirais positivas, permitindo a passagem de outro segmento de DNA, e avança à frente da forquilha da replicação ^{64,70}. Após o reposicionamento e religação do DNA, a hidrólise de ATP reinicia a atividade da girase para um novo ciclo catalítico ⁶⁴.

4.1.2 DNA Topoisomerase IV

Alguns anos após a descoberta da girase foi identificada a DNA topoisomerase IV, uma enzima homóloga, mostrando que a girase não era o único alvo intracelular das quinolonas ^{64,73}.

Tal como a girase, a topoisomerase IV é composta por quatro subunidades monoméricas, duas ParC e duas ParE, codificadas pelos genes *parC* e *parE*, respetivamente (**Figura 4.2b**) ^{64,73}. A subunidade ParC, com domínios de ligação ao DNA e atividade de quebra e religação, reconhece e processa o DNA de forma semelhante à GyrA. A ParE, por sua vez, possui um domínio ATPase que fornece energia para o ciclo catalítico, tal como a GyrB ⁷⁵.

A topoisomerase IV tem um mecanismo de ação semelhante ao da girase mas atua preferencialmente na separação dos cromossomas filhos replicados do DNA, introduz as superespirais positivas e avança atrás da forquilha de replicação ^{70,76}. Esta função é importante para assegurar a segregação adequada do material genético durante a divisão celular ⁷⁶.

4.2 Alvos Primários em Células Humanas

O mecanismo de ação das quinolonas baseia-se principalmente na inibição da topoisomerase bacteriana, no entanto também podem inibir a DNA topoisomerase II α das células eucarióticas, apesar de a DNA topoisomerase IIA dos procariontes ser cem vezes mais suscetível. Devido a esta característica, para além da sua principal ação antibacteriana, as quinolonas também atuam como anticancerígenos. As topoisomerases do tipo II modificam a topologia do DNA em eucariotas e as enzimas nucleares humanas Topo-IIa e b são os principais alvos dos inibidores utilizados no tratamento de cancro. Os mecanismos pelos quais as fluoroquinolonas anticancerígenas causam apoptose são semelhantes aos das quinolonas antibacterianas ^{15,70}.

4.2.1 DNA Topoisomerase Humana

Tal como as espécies bacterianas, as espécies eucarióticas requerem uma topoisomerase tipo II, que está envolvida em praticamente todos os aspetos do metabolismo do DNA e desempenha papéis importantes na estrutura do cromossoma ⁷⁷. Esta topoisomerase difere das outras, pois os genes que codificam as subunidades A e B são fundidos formando uma única cadeia polipeptídica, e assim as enzimas humanas funcionam como homodímeros ¹. As metades N-terminais da topoisomerase IIA eucarióticas (topoisomerase II α) são homólogas das subunidades GyrB/ParE da girase e da Top IV, respetivamente, e as partes centrais das enzimas são homólogas das subunidades GyrA/ParC (girase/topIV), portanto esta topoisomerase pode ser vista como a fusão das subunidades GyrA-GyrB ou ParC-ParE. **(Figura 4.2c)** ^{67,78}. Embora mantenha uma estrutura de base semelhante às bacterianas, possui domínios adicionais que possibilitam a ação em processos mais complexos ⁷⁷.

A topoisomerase II α é essencial para a sobrevivência de células em crescimento ativo. As suas concentrações aumentam significativamente durante os períodos de proliferação celular e os níveis da enzima aumentam ao longo do ciclo celular, com o maior pico nas fases G2/M. Normalmente está presente nas forquilhas de replicação, permanecendo associada aos cromossomas durante a mitose. Assim, acredita-se que a topoisomerase II α atua em processos dependentes de crescimento, como a replicação do DNA e segregação cromossómica ⁷⁹.

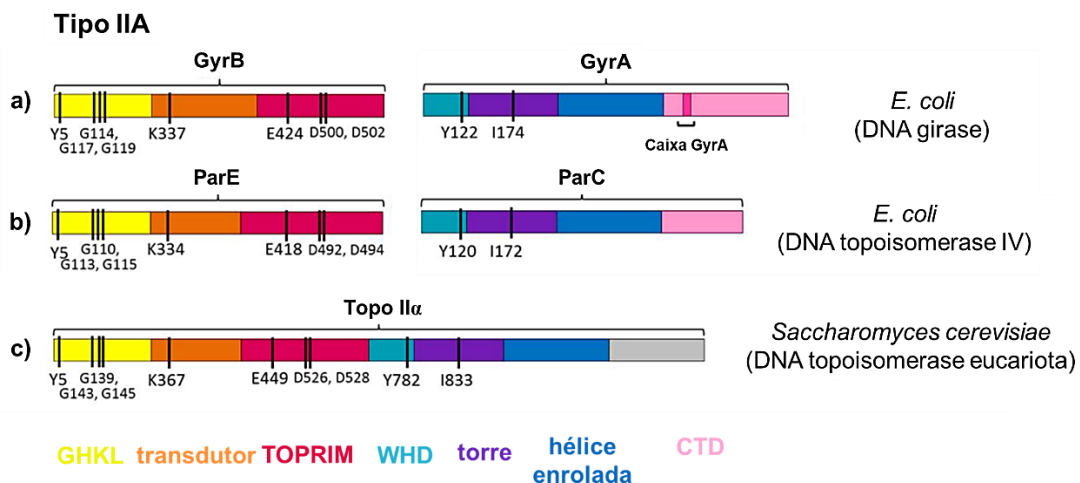


Figura 4.2 – Organização dos domínios funcionais das topoisomerases tipo II: **a)** GyrB/GyrA (DNA girase), **b)** ParE/ParC (DNA topoisomerase IV) e **c)** Topo II α (DNA topoisomerase eucariota). Destacam-se os domínios GHKL (domínio ATPase), transdutor, TOPRIM (topoisomerase-primase), WDM (hélice que medeia interações entre proteínas), torre, hélice enrolada e CTD (domínio C-terminal, não se observa nas células eucarióticas). As barras pretas indicam resíduos catalíticos. Y é a tirosina catalítica que forma a ligação covalente com as estruturas da fita clivada de DNA. Adaptado de (80).

5. Terapêutica Farmacológica das Quinolonas

Em geral, as quinolonas são extremamente ativas contra organismos Gram-negativos e a maioria tem atividade útil contra *Pseudomonas aeruginosa*, micobactérias e *Legionella pneumophila*. A maioria das quinolonas é menos ativa contra organismos Gram-positivos (comumente surge resistência) e anaeróbios ⁸¹. As quinolonas mais recentes e em desenvolvimento distinguem-se por um espectro de atividade antimicrobiana mais amplo, abarcando patógenos clinicamente importantes ¹⁰.

Vários fatores ditam a escolha de um antibiótico específico, como a gravidade da infecção, o patógeno, o perfil farmacocinético, a segurança, a conveniência da dosagem, o custo e os padrões crescentes de resistência. As quinolonas apresentam muitas destas propriedades favoráveis, principalmente pelo largo espectro de atividade, boa biodisponibilidade por via oral, boa difusão tecidual e baixa incidência de efeitos adversos, pelo que são amplamente prescritas desde o final da década de 1980, sendo a classe de antibióticos de amplo espectro mais utilizada no mundo ^{10,82,83}.

A eficácia clínica foi demonstrada para infecções do trato respiratório, incluindo exacerbações bacterianas profundas de bronquite crónica, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia nosocomial e sinusite bacteriana. Para além da eficácia documentada no tratamento de infecções do trato urinário, principalmente as não complicadas, são eficazes em prostatite bacteriana, infecções de pele e outros tecidos moles, infecções teciduais, infecções ósseas e articulares e infecções gastrointestinais causadas por espécies toxigénicas. Também têm revelado eficácia no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como infecções gonocócicas e clamídia, cancro mole e infecções pélvicas ⁶. Algumas fluoroquinolonas podem ser usadas no tratamento de pacientes imunocomprometidos com neutropenia febril e, em *off label*, são cada vez mais usadas no tratamento da tuberculose ^{6,17}. Nem todas as fluoroquinolonas são aprovadas para o tratamento de todas as infecções sendo desencorajada a troca, e o uso de várias quinolonas ⁶.

Num futuro próximo, prevê-se que a atividade das fluoroquinolonas mais recentes seja avaliada contra alvos de agentes infecciosos responsáveis pela doença de Lyme, malária, nocardiose, toxoplasmose, pneumocistose, leishmaniose, fungos e vírus de DNA. O desenvolvimento de novas quinolonas com especificidade, e afinidade, para a DNA topoisomerase de células malignas humanas, que poderiam ser usados isoladamente ou em combinação com outros

agentes anticancerígenos, é um tópico de interesse, bem como as atividade anti-inflamatória e antidiabético de quinolonas ^{6,84,85}.

Atualmente, em Portugal estão aprovadas as seguintes quinolonas: ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, prulifloxacina e norfloxacina. Cada uma destas moléculas está autorizada em várias terapêuticas, indicadas na **Tabela 5.1** ⁸⁶.

Tabela 5.1 – Quinolonas aprovadas em Portugal e sua ação terapêutica.

Quinolona	Indicações Aprovadas
Ciprofloxacina ⁸⁷	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções do trato respiratório inferior (bactérias Gram-negativas) - Otite média purulenta crónica - Exacerbação aguda de sinusite crónica (bactérias Gram-negativas) - Cistite aguda não complicada - Infecções do trato urinário complicadas - Prostatite bacteriana - Infecções do trato genital - Uretrite gonocócica e cervicite gonocócica causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensível - Epididimorquite e doença inflamatória pélvica incluindo as causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensível - Infecções do trato gastrointestinal - Infecções cutâneas e dos tecidos moles (bactérias Gram-negativas) - Infecções ósseas e articulares - Profilaxia de infecções invasivas por <i>Neisseria meningitidis</i> - Antraz por inalação
Levofloxacina ⁸⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Pielonefrite aguda e infecções complicadas do trato urinário - Prostatite bacteriana crónica - Antraz por inalação - Sinusite aguda bacteriana - Exacerbação aguda da DPOC (bronquite) - Pneumonia adquirida na comunidade - Infecções complicadas da pele e tecidos moles - Cistite não complicada
Ofloxacina ⁸⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Pielonefrite aguda - Infecções do trato urinário complicadas - Uretrite e cervicite aguda gonocócica (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensível) - Uretrite e cervicite não gonocócica - Doença inflamatória pélvica (em combinação antimicrobiana) - Prostatite bacteriana - Infecções intra-abdominais complicadas

Prulifloxacin ⁹⁰	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções agudas não complicadas das vias urinárias inferiores - Infecções complicadas das vias urinárias inferiores - Exacerbações agudas da bronquite crónica - Rinossinusite aguda bacteriana
Moxifloxacin ⁹¹	<ul style="list-style-type: none"> - Sinusite bacteriana aguda - Exacerbação aguda pulmonar obstrutiva crónica
Norfloxacin ⁹²	<ul style="list-style-type: none"> - Cistite aguda não complicada - Prostatite bactéria - Epididimorquite - Uretrite - Infecções do trato urinário não complicadas - Cistite aguda complicada - Infecções do trato gastrointestinal

5.1. Ação Antibiótica

Desde a introdução da primeira quinolona no arsenal farmacêutico, estes fármacos continuam a ser amplamente usadas em diversas indicações terapêuticas antibacterianas. Destaca-se a sua eficácia contra as infeções do trato urinário, do trato respiratório, intra-abdominais, da pele, ósseas e em doenças sexualmente transmissíveis bacterianas ⁶. Como anteriormente referido, as propriedades antibacterianas desta classe, e consequentemente as indicações terapêuticas específicas, não dependem só do farmacóforo bicíclico heteroaromático mas também da natureza dos substituintes e do padrão de substituição ⁸⁵.

5.1.1 Infeções do Trato Urinário

As infeções do trato urinário não complicadas têm aumentado ao longo dos últimos anos. A maioria tem etiologia em *Escherichia coli* (75%), outras *Enterobacteriaceae* ou *Enterococcus* spp. Nos últimos 60 anos, as várias gerações de quinolonas, desde a primeira até à geração mais atual, têm sido amplamente usadas no seu tratamento de infeções do trato urinário não complicadas, e a eficácia clínica permanece evidente ^{93,94}.

Estudos realizados revelaram que as quinolonas, em comparação com outros medicamentos também usados para combater infeções do trato urinário, são eficazes na remissão clínica e na erradicação bacteriológica, para além de não aumentarem o risco de reações adversas ⁹⁵. As quinolonas estão indicadas principalmente para o tratamento de infeções urinárias não complicadas. Atualmente, as mais comumente prescritas para tratar este tipo de infeções são a

ciprofloxacina e a levofloxacina. Por outro lado, a moxifloxacina não é recomendada devido à sua baixa concentração no trato urinário ⁹⁴.

Em geral, as quinolonas apresentam eficácia abrangente no tratamento de infeções do trato urinário devido à sua elevada disponibilidade oral, amplo espectro antibacteriano e baixos valores de concentração inibitória mínima (CIM) para bactérias comuns neste tipo de infeções. Na Europa, a taxa de resistências às quinolonas é maior que relativamente aos fármacos de primeira linha, nitrofurantoína e fosfomicina. Assim as quinolonas são usadas maioritariamente em segunda linha ⁹⁵.

5.1.2 Infeções do Trato Respiratório

As infeções do trato respiratório são as mais comuns, tanto no meio hospitalar como no meio comunitário ⁹⁶. *Streptococcus pneumoniae* é uma das causas de pneumonia adquirida, e as quinolonas são uma das opções farmacológicas para o seu tratamento. A levofloxacina, a moxifloxacina e a gemifloxacina são recomendadas para o tratamento de pacientes com pneumonia, contudo a ciprofloxacina não tem eficácia contra esta bactéria ^{93,97}. As quinolonas de gerações mais recentes apresentam eficácia contra pneumonia (*S. pneumoniae*) e bronquite adquiridas na comunidade, ao contrário das primeiras gerações, demonstrando eficácia comparável à dos antibióticos β -lactâmicos ⁹⁸.

5.1.3 Infeções Intra-abdominais

As infeções intra-abdominais são geralmente causadas por microrganismos aeróbios e anaeróbios mistos. Para o tratamento destas infeções adquiridas na comunidade, consideradas leves a moderadas, é recomendado o uso de moxifloxacina. Quando são consideradas de maior gravidade, recomenda-se o uso combinado de metronidazol com ciprofloxacina ou levofloxacina ⁹³. A *E. coli* resistente a quinolonas tornou-se comum em algumas comunidades, pelo que as quinolonas só devem ser usadas se os testes indicarem suscetibilidade à bactéria ⁹⁹.

5.1.4 Infecções da Pele e Estruturas Cutâneas

Os patógenos associados a infecções da pele e estruturas cutâneas têm origem polimicrobiana, destacando-se *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, organismos Gram-negativos e anaeróbios ⁹³.

Devido à biodisponibilidade oral e à penetração favorável nos tecidos moles, as quinolonas podem ser uma escolha prática no caso de falha terapêutica de agentes de primeira linha. No entanto são raramente prescritas por dermatologistas, em comparação com outras classes, e normalmente são reservadas para infecções bacterianas associadas a organismos Gram-negativos e resistentes. A levofloxacina e a ciprofloxacina, podem ser opção, em monoterapia ou combinação, nos diversos contextos clínicos, principalmente em infecções necrosantes, de cirurgias, de tecidos moles profundos e até no pé diabético, em infecções zoonóticas e transmitidas por vetores e outros patógenos atípicos oportunistas ^{93,100}.

Com o aumento da *S. aureus* resistente à meticilina, associado à comunidade (MRSA-CA), a resistência mais comum associada a este tipo de infecções, as quinolonas surgiram como alternativas potenciais de terapia para MRSA, contudo surgiram resistências logo após os tratamentos. Mais tarde estudos sobre suscetibilidade a quinolonas, demonstraram que a eficácia das quinolonas neste contexto era relativamente baixa. Assim as resistências limitaram o seu uso, como alternativa, nestas infecções ^{93,101}.

5.1.5 Doenças Sexualmente Transmissíveis

As quinolonas das primeiras gerações assumiram grande importância pela sua eficácia no tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, contudo deixaram de ser recomendadas devido ao aumento da resistências, resultando em falhas na erradicação do organismo, aumentando a probabilidade de transmissão ⁹³. Para o tratamento alternativo de infecções provocadas por *Clamídea* ainda são recomendadas levofloxacina ou ofloxacina ¹⁰².

5.2 Ação Antimicobacteriana

Algumas das novas quinolonas demonstraram atividade *in vitro* e *in vivo* contra infecções por bactérias resistentes. Essa eficácia é também observada em várias espécies micobacterianas

como *Mycobacterium tuberculosis* (responsável pela tuberculose), *M. leprae* (responsável pela hanseníase), *M. avium* e outras micobactérias atípicas, como *M. fortuitum*. O nível de suscetibilidade a quinolonas depende da espécie em estudo, e no caso da tuberculose têm sido realizados estudos mais amplos, sobre a utilização de quinolonas contra esta micobactéria ⁸⁵.

O alastramento da tuberculose e o acesso restrito a fármacos antituberculóticos eficazes são grandes barreiras para a eliminação global da doença ¹⁰³. O uso de quinolonas no controlo clínico da tuberculose é defendido pelas suas características farmacológicas e também pelo facto de não haver relatos de resistência cruzada ou antagonismo entre as fluoroquinolonas e outras classes de fármacos antimicobacterianos ⁸⁵. De entre as fluoroquinolonas consideradas para terapêutica antituberculosa destacam-se a moxifloxacina, a gatifloxacina, a ofloxacina e a levofloxacina que são usadas *off label* em casos de intolerância ou de tuberculose extensivamente resistente (TBXDR), quando os bacilos de *M. tuberculosis* isolados são resistentes a pelo menos um dos fármacos de cada um dos dois grupos de fármacos estabelecidos para tratamento da tuberculose ^{17,103,104}.

Para retardar a proliferação de resistências a fluoroquinolonas, estão a ser estudados diferentes tratamentos farmacológicos mais simples, de menor duração e menos tóxicos, incluindo a otimização de quinolonas para conferir atividade direcionada especificamente contra a *M. tuberculosis*, de forma a melhorar a eficácia do tratamento ^{103,105}. Desta forma, os estudos e ensaios clínicos realizados nos últimos anos têm como objetivo introduzir um tratamento com quinolonas como agentes esterilizantes para a tuberculose pulmonar e como primeira linha para a tuberculose multirresistente, para aumentar a variabilidade farmacológica e prevenir falhas terapêuticas associadas ao desenvolvimento de resistências ^{103,106}.

5.3 Ação Antimalárica

A malária é uma doença parasitária associada a parasitas do género *Plasmodium*, sendo conhecidas cinco espécies diferentes que podem infetar humanos. É considerada pela OMS como uma doença negligenciada, sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública e podendo colocar em risco a população mundial. Devido ao seu nível epidemiológico e às limitações das opções farmacológicas disponíveis, destacando a perda de eficácia resultante do desenvolvimento de resistências, é necessário encontrar novas terapêuticas eficazes ^{107,108}.

As quinolonas com propriedades antibacterianas surgiram como produtos colaterais da síntese da cloroquina, um dos principais fármacos antimaláricos, portanto a sua atividade antiparasitária foi avaliada neste contexto. O estudo revelou que as quinolonas possuem potenciais atividades antiplasmodiais *in vitro* e atividade antimalárica *in vivo*, o que as torna promissoras para a quimioprofilaxia e tratamento da malária. Foi também demonstrado que exibem atividade eficaz contra malária provocada por *P. falciparum* sensível à cloroquina, bem como a resistente à cloroquina. Acresce que a atividade antimalárica das quinolonas foi demonstrada nos estágios eritrocíticos e hepáticos do parasita. Prevê-se que as fluoroquinolonas possam apresentar maior eficácia em regimes terapêuticos de combinação ^{83,104,105}. Em geral, o uso limitado de quinolonas na terapia antimalárica é atribuído à sua baixa concentração intraeritrocitária (quantidade de fármaco acumulada nos eritrócitos), comparando com outros antibióticos, como tetraciclina e azitromicina, que parecem alcançar concentrações intraeritrocitárias mais aceitáveis ⁸⁵.

O elevado número de derivados de quinolona estudados relativamente ao seu potencial como antimaláricos permitiu obter informação substantiva acerca da relação estrutura-atividade no contexto do tratamento da malária, fornecendo indicações sobre os efeitos dos grupos substituintes introduzidos nos compostos líder na atividade e toxicidade. Foram estudadas quinolonas com substituinte alquila, alcóxido e átomos de halogéneo o que permitiu desenvolver quinolonas com características semelhantes à endoquina (ELQs), um antimalárico que tem como alvo o complexo citocromo bc1, e que impacta nos processos mitocondriais do parasita, sendo contudo ineficaz em humanos e por isso com seletividade para o parasita. Acresce que as quinolonas inibidoras do complexo citocromo bc1 mostraram atividade contra parasitas resistentes à cloroquina e atovaquona, e assim poderão ser desenvolvidas como as novas ferramentas terapêuticas eficazes e seguras contra a malária ^{109,110}. Presentemente, os tratamentos clínicos recomendados pela OMS para a malária são as terapias combinadas que incluem derivados de antimalárico de origem natural artemisinina, conhecidos como ACT (Artemisinin Combination Therapy) ¹¹¹.

5.4 Ação Antifúngica

As infeções fúngicas têm-se tornado um problema no cotidiano e uma séria ameaça à saúde humana, devido ao desenvolvimento de estirpes resistentes que causam uma resposta

terapêutica inadequada aos antifúngicos existentes, sendo que estes também apresentam um espectro clínico limitado e outras limitações ao nível das suas propriedades farmacológicas. O quimiotipo quinolona é por vezes encontrado em compostos biologicamente ativos com propriedades antifúngicas. Assim, embora ainda não exista nenhuma quinolona aprovada especificamente para a terapêutica de infeções fúngicas, uma das opções por vezes utilizadas para o tratamento antifúngico é a combinação de antibióticos da família das quinolonas com antifúngicos, visto que a atividade sinérgica conduz a melhores resultados que a atividade antifúngica intrínseca das moléculas quando administradas isoladamente ^{72,111}.

Uma abordagem alternativa na busca de soluções para combater infeções fúngicas, sensíveis e resistentes a medicamentos em uso, poderá ser o desenvolvimento de derivados de quinolona como antifúngicos. O objetivo é estabelecer alvos terapêuticos e mecanismos de ação. Estudos em curso já demonstraram que a combinação do quimiotipo quinolona com funcionalidades associadas a antifúngicos, como por exemplo grupos de polieno e triazol, conduz a resultados promissores. Com base em estudos de relação estrutura-atividade (SAR) é possível otimizar os conjugados através de com modificações químicas em diversas posições ⁷². Estes esforços conduziram a diversos derivados de quinolona, que foram projetados, sintetizados e testados para a atividade antifúngica, e alguns demonstraram atividade promissora contra fungos suscetíveis e resistentes a fármacos ¹¹².

5.5 Ação Antivírica

As infeções virais têm efeitos preocupantes na saúde da população mundial e o desenvolvimento de fármacos antivirais eficazes e seguros é uma prioridade constante, até porque é conhecida a propensão para rápida seleção para resistências por parte de vírus. Assim, com o surgimento de resistências a fármacos em uso novos agentes terapêuticos continuam a ser necessários. Neste contexto, foram desenvolvidos estudos sobre as propriedades antivirais das quinolonas e seus análogos contra vírus de DNA e RNA, principalmente contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). De referir que alguns derivados de quinolonas também demonstraram atividade antiviral contra outros vírus, os vírus da hepatite C, do ébola e também contra o citomegalovírus humano ^{72,111}. Alguns estudos demonstraram que a ciprofloxacina, a ofloxacina, a levofloxacina e a gatifloxacina podem ser usadas para combater infeções pelo vírus da hepatite C e do poliomavírus ^{113,114}.

Foi também demonstrado através de estudos *in vitro* e *in vivo* que algumas quinolonas apresentam atividade anti-HIV significativa ^{72,115}. O elvitegravir, um derivado de quinolona com atividade inibidora da integrase, um dos alvos virais cruciais que interrompe o ciclo viral, está aprovado em Portugal, em combinação com outros antirretrovirais, para o tratamento da infecção por HIV ^{72,115,116}. Os estudos de relação estrutura-atividade, e outros, podem conduzir ao desenvolvimento de novas quinolonas com ação antivírica, abrindo novos caminhos para o reforço do arsenal terapêutico das quinolonas disponível para o combate de infecções virais, dado que existem candidatos promissores ^{72,115}.

5.6 Outras Ações Terapêuticas

Para além das ações antimicrobianas, foi demonstrado que as quinolonas possuem outras propriedades terapêuticas e que revelam interesse para a inclusão em novas terapêuticas. As principais linhas em estudo centram-se na atividade anticancerígena, dada a pressão para o reforço de opções farmacológicas nesta área, e também na atividade imunomoduladora, essencial em casos de modulação de respostas imunes ⁸⁵.

5.6.1 Ação Anticancerígena

A realidade atual na terapêutica anticancerígena tem mostrado que a quimioterapia padrão continua a ser tão importante como a mais inovadora, dirigida a alvos intracelulares específicos, ou sobreexpressos, em células cancerígenas, o que indica que inibidores da divisão celular inespecíficos, como os inibidores da topoisomerase II, possam ter um papel importante no tratamento de cânceros. Neste enquadramento, estão a ser conduzidos vários estudos de forma a descobrir e aprimorar agentes quimioterápicos padrão, como as quinolonas, contornando suscetibilidade a resistências e efeitos adversos e melhorando o perfil farmacocinético, de modo a substituir fármacos usados atualmente por classes mais seguras e eficazes de inibidores da topoisomerase II ¹¹⁷. A preocupação na escolha da terapia anticancerígena é exacerbada pelo facto de o modo de ação e sensibilidade dos fármacos poderem variar, dependendo do tipo do cancro que é alvo do tratamento ⁶⁹.

Uma das principais desvantagens das quinolonas, quando utilizadas como antibióticos, é o seu potencial citotóxico em células eucarióticas. No entanto, quando usadas em contexto

oncológico essa característica pode ser essencial para o tratamento. No caso do tratamento de tumores da bexiga e do trato urinário as quinolonas podem ser particularmente relevantes, uma vez que atingem concentrações elevadas no trato urinário, atuando como agentes antiproliferativos. Esta acumulação preferencial pode representar um fator importante para o desenvolvimento de terapêuticas antineoplásicas neste órgão ⁸⁵.

Em comparação com os fármacos anticancerígenos convencionais as quinolonas trazem algumas vantagens, por exemplo menor genotoxicidade e maior biodisponibilidade, podendo acrescentar valor ao arsenal farmacológico disponível em terapêutica anticancerígena. Com os avanços contínuos nos estudos de relação estrutura-atividade, estrutura-toxicidade, e outros, a produção de novos candidatos potentes de base quinolínica poderá surgir proximamente ¹¹⁸.

5.6.2 Ação Imunomoduladora

Para além da ação bactericida as quinolonas apresentam também ação anti-inflamatória, através da sua atividade moduladora da produção e secreção de citocinas ⁸⁵. Diversos estudos mostraram que as quinolonas aumentam a expressão de citocinas IL-2, IL-3, IL-10 e TGF- β , no entanto, a expressão de IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL12, IFN- γ , GM-CSF, IL-5 e IL-17 diminui após o tratamento com quinolonas. De entre as citocinas que com o uso deste grupo farmacêutico aumentam a atividade destacam-se as IL-2, o que resulta na ativação das células T, que são comandantes do sistema imunológico, levando à eliminação da infeção ¹¹⁹. A investigação prossegue, para compreender melhor o papel dos novos compostos quinolónicos na modulação das respostas imunes em infeções bacterianas, especialmente em ambientes terapêuticos ^{100,119}.

6. Efeitos Adversos das Quinolonas

Os efeitos adversos mais relatados das quinolonas que são considerados leves incluem eventos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia ¹⁷. Outros efeitos mais graves, com uma probabilidade de ocorrer que varia entre de 1.0 e 4,4%, são os eventos neuropsiquiátricos ¹²⁰.

Em comparação com outras classes de antibióticos para as mesmas indicações, por exemplo os antibióticos beta-lactâmicos, existem estudos que indicam que as quinolonas estão associadas a um maior risco de efeitos adversos graves, principalmente relacionados com o sistema nervoso central (SNC) e trato gastrointestinal, levando a uma maior incidência de descontinuação do tratamento. Muitos dos eventos indesejáveis, como tendinopatia ou neuropatia, são comuns em todas as quinolonas, outros são mais específicos. Por exemplo, a ciprofloxacina e a norfloxacina estão relacionadas com insuficiência renal associada à cristalização, a levofloxacina e ofloxacina estão relacionadas com efeitos psiquiátricos e prolongamento do intervalo QT (maior risco de arritmias graves, como *Torsades de Pointes*) e a moxifloxacina está relacionada com rutura de aneurisma e dissecação da aorta ¹²⁰. No caso de aparecimento de efeitos adversos graves, a recomendação é sempre de interromper o uso da quinolona e iniciar medidas de suporte ⁸².

As quinolonas têm assim uma utilidade clínica comparativamente restrita, principalmente devido ao potencial para causar efeitos adversos, que são muito raros mas graves. Rutura do tendão, neuropatia periférica e efeitos no SNC são alguns dos principais efeitos adversos graves associados às fluoroquinolonas que levaram a restrições em 2016, pela FDA, no seu uso associado a infeções. Mais tarde foram adicionados os riscos de efeitos para a saúde mental e de coma hipoglicémico ^{82,121,122}. Para além destes efeitos existem relatos de uma ampla gama de efeitos graves, alguns dos quais tendo motivado a retirada de certas quinolonas do mercado. Estes riscos são o prolongamento do intervalo QT, hepatotoxicidade, disglícemia, toxicidade ocular, aneurisma/dissecção aórtica, regurgitação aórtica e mitral, fototoxicidade, toxicidade hematológica, efeitos imunológicos e exacerbação da *miastenia gravis* ¹⁷.

Para além destes efeitos, é necessário ter em conta o risco de interações medicamentosas que possam diminuir a atividade do antibiótico, por exemplo com os fármacos usados na doença renal crónica, ou o risco de interações que possam aumentar o intervalo QT, por exemplo com alguns com antieméticos, antiarrítmicos e antipsicóticos. Por vezes as quinolonas são

quelatadas com catiões metálicos, o que resulta na diminuição da absorção do fármaco e potencial falha terapêutica ⁸².

Em 2017, a EMA (European Medicines Agency) iniciou uma revisão acerca da segurança das quinolonas utilizadas por via sistémica (oral ou injetável) e inalatória. As aplicações na pele, olhos ou ouvidos não foram incluídas no estudo. Esta revisão tinha como objetivo avaliar o risco dos efeitos adversos duradouros, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que foram notificados na literatura, incluindo aqueles que afetam os músculos, as articulações e o sistema nervoso. Os dados relatados no estudo já estão descritos no RCM (Resumo das Características do Medicamento) dos fármacos antibióticos usados em Portugal ⁸⁶.

Com a conclusão da revisão, a EMA e o INFARMED recomendam que estes antibióticos não devem ser utilizados nas seguintes situações:

- Tratamento de infeções de menor gravidade ou autolimitadas;
- Profilaxia da diarreia do viajante ou de infeções recorrentes do trato urinário inferior;
- Doentes com histórico de reações adversas a esta classe de antibióticos;
- Tratamento de infeções ligeiras a moderadamente graves, exceto quando a primeira linha é ineficaz ou inadequada.

Adicionalmente, o uso de quinolonas deve ser feito com precaução, e apenas se não houver alternativas, em idosos, em crianças, durante a gravidez, em doentes com uma maior probabilidade de risco de interações ou de aparecimento de efeitos adversos, como os que apresentam problemas renais, transplantados, ou em tratamento com corticosteroides sistémicos, pois esses pacientes apresentam maior risco de lesões no tendão. Ao contrário do que acontece na maioria dos outros antibióticos, estas lesões podem ocorrer dentro de 48 horas após o início do tratamento, ou até vários meses após a interrupção do tratamento ^{86,120,123}. São estabelecidos alertas para doentes que estejam a tomar este grupo de antibióticos e que detetem sintomas que determinam uma interrupção de tratamento. Os sintomas listados são efeitos nos músculos, tendões, ossos ou que envolvam o sistema nervoso ⁸⁶. Como consequência da revisão realizada pela EMA, o uso de fluoroquinolonas foi significativamente restringido em 2019 ¹²⁴.

7. Resistências às Quinolonas

Entre as maiores descobertas do século XX enquadra-se a descoberta dos antibióticos, que originaram avanços muito significativos nas terapêuticas antimicrobianas. Contudo, nas últimas décadas têm surgido estirpes bacterianas resistentes. O aumento das resistências aos antibióticos levou à reavaliação do seu uso, com implementação de programas de administração de antibióticos mais restritivos, juntamente com a exploração de novas estratégias de combate a doenças infecciosas ¹²⁵.

As resistências a antibióticos são definidas como a capacidade de sobrevivência de patógenos expostos a antibióticos que poderiam matá-los ou restringir a sua proliferação. As primeiras evidências de resistências foram relatadas logo após o aparecimento das sulfonamidas, na década de 1930, indicando que a resistência já existia na natureza, como resultado de seleção adaptativa, mesmo antes da administração dos antibióticos ¹²⁵. O uso excessivo de antibióticos ao longo dos anos, desde a sua descoberta, aumentou o número de microrganismos resistentes, o que levou ao aparecimento de problemas para o tratamento de infeções. Hoje em dia, apesar das múltiplas tentativas de desenvolver novos fármacos, agravam-se as dificuldades no tratamento de algumas infeções, devido ao rápido surgimento de resistências a antibióticos ¹²⁶. Esta questão coloca pressão crescente ao nível da saúde pública, associada ao aumento das taxas de mortalidade e morbidade por doenças infecciosas. Um amplo espectro de bactérias já desenvolveu resistências que tornaram os antibióticos menos eficazes, ou até mesmo inativos, contra algumas infeções. Muitas infeções comuns, com tratamento tradicionalmente fácil, tornaram-se mais difíceis de erradicar, mais dispendiosas e até conduziram, paulatinamente, a maior taxa de mortalidade ¹²⁵.

O mecanismo pelo qual os organismos desenvolvem resistências costuma variar entre espécies. Contudo, estudos recentes comprovaram que as resistências a medicamentos também podem ser transferidas entre bactérias por meio de resistência mediada por plasmídeos. Uma pessoa pode ser infetada por uma estirpe bacteriana que é resistente ao antibiótico e por uma estirpe da mesma bactéria que é sensível, que posteriormente se pode tornar também resistente ¹²⁷.

O relatório do Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos (GLASS), da Organização Mundial de Saúde, identifica as principais bactérias resistentes a antibióticos no mundo: *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Neisseria Gonorrhoeae*. As quinolonas podem ser usadas no tratamento de infeções associadas

a estas bactérias ¹²⁸. Em 2017, a OMS desenvolveu a primeira lista de patógenos prioritários, com o fito de orientar o investimento em novos antibacterianos para conter a disseminação da resistência, organizados por três níveis de prioridade, crítica, elevada e média. A lista incluía 13 patógenos bacterianos ¹²⁹. Em 2024 a lista foi atualizada, estando agora incluídas 15 famílias, listadas na **Tabela 7.1**. No grupo de prioridade alta constam as bactérias principalmente resistentes a fluoroquinolonas: *Salmonella Typhi*, *Shigella* spp., *Salmonella* não tifoidal e *Neisseria gonorrhoeae* ¹³⁰.

Tabela 7.1 – Lista dos patógenos prioritários para o investimento de novos antibacterianos, da OMS.

Prioridade Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a carbapenemos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenemos
	<i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a cefalosporinas de 3 ^a geração
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , resistente a rifampicina
Prioridade Alta	<i>Salmonella Typhi</i> , resistente a fluoroquinolonas
	<i>Shigella</i> spp., resistente a fluoroquinolonas
	<i>Enterococcus faecium</i> , resistente a vancomicina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenemos
	<i>Salmonella</i> não tifoidal, resistente a fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente fluoroquinolonas e/ou cefalosporinas de 3 ^a geração
	<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a meticilina
Prioridade Média	<i>Streptococcus</i> do grupo A, resistentes a macrólidos
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , resistente a macrólidos
	<i>Haemophilus influenzae</i> , resistente à ampicilina
	<i>Streptococcus</i> do grupo B, resistentes a macrólidos

Embora certos estudos iniciais tenham identificado isolados clínicos resistentes ao ácido nalidíxico, o que indiciava a possibilidade de seleção para resistência durante o tratamento, até à década de 1980 os relatos de perda de eficácia dos antibióticos por resistências eram raros ¹³¹. Com o uso inicial excessivo de norfloxacin e ciprofloxacina, o surgimento de resistências a estas quinolonas também aumentou em organismos anteriormente sensíveis. Quatro anos após o registo da patente da ciprofloxacina já estavam publicados relatórios que reportavam

resistências ¹²⁷. No final do século XX, aumentou o número de descrições de microrganismos resistentes às quinolonas, também associado ao crescimento exponencial do seu uso. Em algumas áreas geográficas, alguns microrganismos, como *Campylobacter* spp., evidenciaram percentagens de resistência muito elevadas, em alguns casos até 80%. Nestes últimos anos, a tendência global continua crescente, afetando já regiões com baixo acesso a antibióticos. O uso de antibióticos torna-se assim cada vez menos eficaz, devido aos níveis elevados de resistências exibidos por certos patógenos ¹³¹.

As quinolonas são amplamente prescritas, a sua atividade abrange uma vasta gama de bactérias, incluindo as resistentes a outras classes de antibióticos ²¹. Por este motivo, um dos principais perigos é o uso excessivo e irracional, que pode estar associado ao desenvolvimento de resistências antimicrobianas e a efeitos adversos indesejáveis ^{17,128}. A maioria dos enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e das estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) apresentam resistência cruzada às quinolonas ¹. Assim, o surgimento de resistências tem limitado o uso desta classe ¹⁴.

Quando se deteta perdas de eficácia por resistências deve-se avaliar o nível de eficácia do tratamento e garantir o tratamento completo com outros antibióticos a que a bactéria seja suscetível. É importante que a escolha do seguinte antibiótico recaia sobre os que estão mais direcionados, de forma a permitir a descontinuação das quinolonas, e continuar a terapêutica ¹⁷.

7.1 Mecanismo de Resistência às Quinolonas

As bactérias têm vindo a desenvolver diversos mecanismos de resistência, impedindo a inibição das enzimas essenciais à replicação do DNA bacteriano. Estes mecanismos podem ser classificados em três tipos: resistência mediada por alterações no alvo (mutações cromossómicas que alteram as enzimas-alvo e a afinidade da ligação ao fármaco, atuando ao nível da farmacodinâmica), resistência mediada por plasmídeos (plasmídeos de outras estirpes ou do ambiente que são portadores de genes resistentes às quinolonas) e resistência por redução da concentração intracelular (a bactéria diminui a concentração das quinolonas na célula, diminuindo a ação) ^{1,5}. As alterações celulares relacionadas com cada um destes mecanismos de resistência não são mutuamente exclusivas, podendo coexistir, criando níveis elevados de resistências ⁵.

Além dos mecanismos referidos, as bactérias também podem apresentar estratégias de sobrevivência que dificultam o acesso das quinolonas aos alvos, permitindo-lhes sobreviver na presença do fármaco. Os principais exemplos são o desenvolvimento de biofilmes, em que a matriz extracelular funciona como barreira física, reduzindo a penetração e eficácia das quinolonas, e quiescência, em que as bactérias entram num estado de baixa atividade metabólica. A redução da atividade metabólica reduz a eficácia, visto que os alvos estão implicados em processos celulares ativos. O efeito é paradoxal, já que em concentrações elevadas por vezes observa-se que as quinolonas em vez de terem efeito bactericida têm efeito bacteriostático, pois as bactérias entram num estado semelhante à quiescência, ficando protegidas temporariamente do fármaco ¹³¹.

7.1.1 Resistência Mediada por Alterações no Alvo

A resistência às quinolonas está mais frequentemente associada a mutações em um ou mais genes que codificam os alvos primários e secundários desses fármacos, as topoisomerasas do tipo II: girase e topoisomerase IV (*gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*) ⁶⁵. Geralmente, a mutação de uma enzima do tipo II confere resistência acima de dez vezes ao fármaco, o que torna este mecanismo mais prevalente para a aquisição de resistências às quinolonas ⁶⁸.

A região onde surge a maioria das mutações que conferem resistências às quinolonas é uma sequência de DNA curta, conhecida como região determinante da resistência às quinolonas (QRDR). Estas mutações (**Figura 7.1.1**) alteram a estrutura da proteína alvo e, conseqüentemente, a afinidade de ligação da enzima à quinolona, levando à resistência aos medicamentos ⁶⁵. Os aminoácidos mais relevantes das topoisomerasas de *E. coli* para aquisição de resistência são a serina 83 e o aspartato 87 para *GyrA* e serina 79 e aspartato 83 para *ParC*. A numeração de aminoácidos pode variar entre espécies, sendo a numeração de *E. coli* usada como padrão ⁶⁸.

Embora as quinolonas tenham como alvo preferencial a DNA girase ou a DNA topoisomerase IV, quando o alvo principal sofre mutações resistentes, estas exercem atividade contra o alvo secundário não mutado ⁶⁵. É de realçar que as mutações são herdadas verticalmente, ou seja, passadas de uma geração bacteriana para as seguintes ⁷.

7.1.2 Resistência Mediada por Plasmídeos

Quando surgiram as quinolonas, foi relatado que estas eram capazes de eliminar plasmídeos de bactérias e que seria improvável surgirem resistências associadas. Anos mais tarde foi descoberto o primeiro mecanismo de resistência a quinolonas mediado por plasmídeo em *Klebsiella pneumoniae*, que induzia proteção à bactéria ^{5,9}.

As bactérias possuem diferentes genes que conferem resistência a quinolonas e muitos deles são frequentemente codificados em plasmídeos, conhecidos como genes de resistência às quinolonas mediados por plasmídeo (PMQR) ⁶⁵. Estes genes, por si só, não tornam a bactéria altamente resistente, sendo considerada como resistência de baixo nível, mas reduzem a suscetibilidade às quinolonas, o que favorece a seleção de mutantes adicionais, acelerando o desenvolvimento de resistência de alto nível, o que acaba por levar ao fracasso terapêutico ¹³².

O gene *qnr* foi o primeiro PMQR identificado, descoberto num plasmídeo de *K. pneumoniae*. Estudos indicam que a proteína *qnr* se liga às topoisomerasas, impedindo que o antibiótico se ligue à enzima e assim diminuindo a ação do fármaco (**Figura 7.1.2a**). Posteriormente o gene *qnr* foi renomeado para *qnrA*, e surgiram as famílias *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* e *qnrD*, tendo sido demonstrado que a presença destes genes causa aumento na concentração inibitória mínima (CIM), dependendo do número de cópias do plasmídeo e do nível de expressão do gene ⁶⁵. Mais tarde foram descobertos outros genes com mecanismos de resistência diferentes: enzimas modificadoras que alteram quimicamente o antibiótico, como o gene variante *aac(6')-Ib-cr*, que codifica uma enzima acetiltransferase que atua por N-acetilação da piperazinilamina (**Figura 7.1.2b**) em antibióticos como ciprofloxacina e norfloxacina, diminuindo a sua eficácia. A presença da variante isoladamente aumentou substancialmente a frequência de seleção de mutantes cromossômicos após exposição à ciprofloxacina. Foi descrito recentemente um terceiro novo mecanismo de resistência a quinolonas mediado por plasmídeo, baseado em genes que codificam bombas de efluxo (**Figura 7.1.2c**). Estes genes, denominados *qeqA* e *oqxAB*, promovem a remoção do antibiótico da célula, diminuindo a sua concentração, o que aumenta a CIM, conferindo resistência ^{11,65}.

Em comparação com resistência mediada pelo alvo, as mutações na PMQR, para além de serem herdadas verticalmente, passando de geração bacteriana para as seguintes, são também herdadas horizontalmente, por conjugação bacteriana, através da passagem de plasmídeos entre bactérias, mesmo de espécies diferentes ⁷.

7.1.3 Resistência por Redução da Concentração Intracelular

A permeabilidade da membrana celular é fundamental para a eficácia de antibióticos como as quinolonas, que têm alvos intracelulares⁶⁵. A sua concentração celular é regulada por equilíbrio entre entrada e saída, através de bombas de efluxo⁷.

A entrada das quinolonas em bactérias Gram-positivas é mais direta, porque não têm membrana externa⁷. As bactérias Gram-negativas, têm uma estrutura de membrana dupla e a capacidade de atravessar a membrana externa é orientada pela presença de porinas (**Figura 7.1.3a**). Mutações que resultam na diminuição dessas proteínas diminuem a captação do fármaco, aumentando a CIM dos antibióticos e favorecendo o aparecimento de isolados resistentes⁶⁵. A expressão aumentada de bombas de efluxo, codificadas em plasmídeos, pode levar também à resistência a quinolonas, normalmente por mutações de proteínas reguladoras (**Figura 7.1.3b**). Estas alterações isoladas conferem um baixo nível de resistência, mas a redução da quantidade de antibiótico na célula cria um ambiente propício para que outros mecanismos de resistência de maior impacto surjam, como as mutações em genes que codificam os alvos primários⁷.

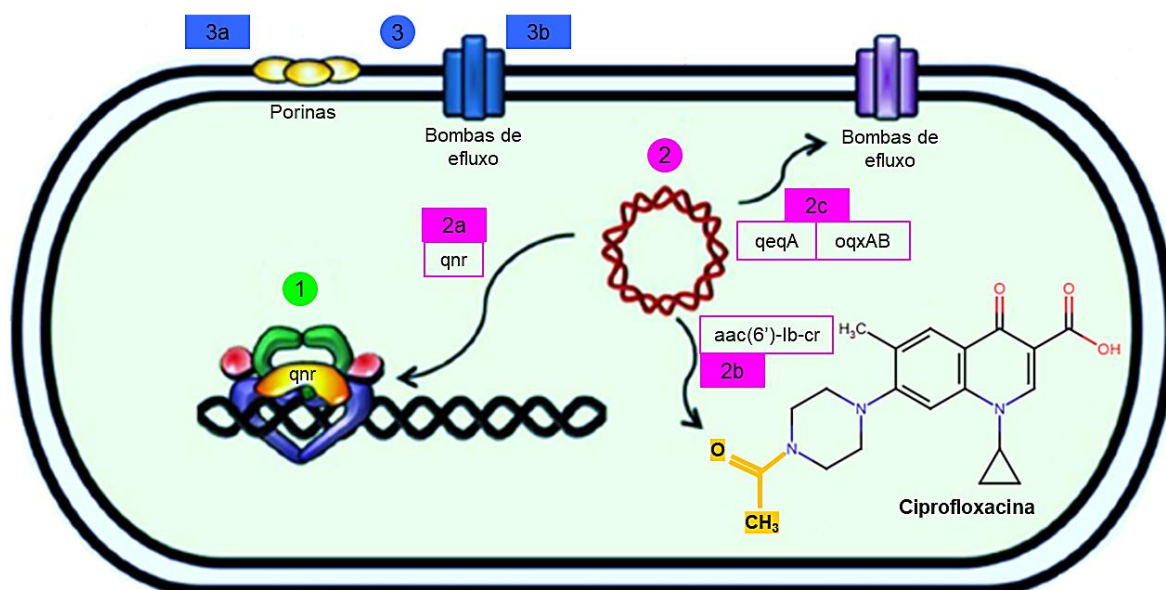


Figura 7.1 – Representação dos mecanismos de resistência às quinolonas (1) Resistência mediada por alterações no alvo - mutações na DNA girase e topoisomerase IV que inibem a interação das enzimas com as quinolonas; (2) Resistência mediada por plasmídeos. (2a) Proteínas qnr (amarelo) diminuem a ligação topoisomerase-DNA e protegem os complexos enzima-DNA das quinolonas. (2b) Aac(6')-Ib-cr é um gene que codifica uma acetiltransferase, que atua por acetilação do N no substituinte em 7 da ciprofloxacina. (2c) As bombas de efluxo codificadas por plasmídeo diminuem a concentração das quinolonas na célula; (3) Resistência por redução da concentração intracelular. (3a) A subexpressão de porinas em bactérias Gram-negativas diminui a captação do fármaco. (3b) A superexpressão de bombas de efluxo codificadas por cromossomas diminui a concentração de fármaco na célula. Adaptado de (7).

7.2 Medidas Preventivas de Resistência

Perante os problemas associados ao uso irracional de quinolonas antimicrobianas é essencial adotar medidas específicas. É necessário cumprir rigorosamente as instruções médicas, respeitar as características farmacológicas, a sua aplicação hospitalar, as posologias recomendadas e ter atenção aos potenciais efeitos adversos. A promoção de educação em saúde a profissionais de saúde e a doentes é fundamental, como a realização de palestras sobre novidades científicas relacionadas com qualquer antibiótico, abordagens ao uso racional de antibióticos e disponibilização de informação. Deve-se compreender os motivos que levam à escolha desta classe e os problemas associados à utilização, equacionando alternativas. Além disso, devem ser implementadas estratégias de administração de quinolonas, assegurando que a prescrição médica esteja sempre adequada às características específicas, para cada paciente. É ainda indispensável considerar as particularidades de cada quinolona, de forma a seleccionar a mais adequada à terapêutica, nos diferentes contextos clínicos ^{128,133}.

8. Novas Terapêuticas e Descobertas

O quimiotipo quinolona é um modelo heterocíclico versátil para a identificação e desenvolvimento de novas entidades farmacologicamente ativas. Compostos que contêm a estrutura da quinolona exibem importantes propriedades farmacológicas, incluindo atividades como agentes antibacterianos, antivirais, antitripanossômicos, anticancerígenos, inibidores da MAO, entre outros, com diferentes modos de ação. Contudo, várias moléculas desta classe química, apesar de exibirem efeito terapêutico comprovado a longo prazo, foram retiradas do mercado devido a reações adversas graves ^{117,134}.

Nos últimos 20 anos surgiu um aumento significativo de microrganismos resistentes às quinolonas, muitas vezes associado ao controlo deficiente do seu uso. Destas circunstâncias, e também devido a alguns efeitos adversos graves, como grepafloxacina e esparfloxacina, resultou a descontinuação do uso de várias quinolonas. Assim, a descoberta de novos antibióticos, seguros e potentes contra estirpes bacterianas resistentes, é fundamental para o combate a infeções comunitárias e hospitalares ⁹.

Após quatro décadas de utilização clínica das quinolonas, as resistências desenvolvidas pelas bactérias comprometeram a eficácia deste grupo contra várias infeções de grande importância clínica, tornando-as vulneráveis à perda das suas capacidades terapêuticas. Neste contexto, surgiu a necessidade de desenvolver alternativas que ultrapassem as limitações identificadas. Muitos dos esforços incidiram no desenvolvimento de derivados híbridos e de novas classes que atuem nos mesmos alvos terapêuticos das quinolonas, a girase e topoisomerase IV ¹³⁴. Contudo, algumas empresas farmacêuticas continuam a investir em investigação direcionada para a síntese de novas quinolonas ⁹.

Uma das vantagens das quinolonas em relação a outros fármacos é o conhecimento de rotas sintéticas que facilitam a síntese de novos compostos. Ao longo de décadas, a biblioteca de quinolonas e seus análogos foi sendo ampliada, diversificando com alterações estruturais em múltiplas posições, simultaneamente, que podem ser facilmente introduzidas, permitindo melhorias graduais em praticamente todas as propriedades críticas relacionadas com fármacos. Assim, novos compostos com atividade melhorada são continuamente descobertos, enquanto novas aplicações para as quinolonas vão sendo identificadas e são desenvolvidas estratégias inovadoras para contornar as suas limitações ¹³⁴.

Certos mecanismos de resistências de um nível baixo, como PMQR, podem fornecer informações úteis no desenvolvimento de novos antibacterianos. Com base nesses detalhes foi proposto que o uso de inibidores da bomba de efluxo em combinação com quinolonas poderá aportar um resultado positivo no tratamento de infeções provocadas por espécies resistentes. No entanto, a maioria das resistências bacterianas associadas às quinolonas são multifatoriais. De forma a encontrar estratégias para as contrariar, vários estudos sugerem uma abordagem combinatória como caminho a seguir para reduzir os efeitos mutagénicos. Medicamentos que bloqueiem as respostas SOS bacterianas reduziram a capacidade mutagénica e potencializariam a atividade das quinolona, tornando as estirpes resistentes novamente sensíveis ao fármaco ⁹.

8.1 Inibidores da Topoisomerase Não Quinolónicos

Surgiram duas novas classes de compostos, designados como Novos Inibidores da Topoisomerase Bacteriana, NBTIs, os triazaacenaftilenos e as espiropirimidinotriónas, que demonstraram eficácia no controlo de infeções importantes. Estes compostos não estão sujeitos a mutações de resistência no QRDR, pois possuem um direcionamento duplo contra ambas as enzimas o que contorna uma desvantagem das quinolonas, que possuem um direcionamento desequilibrado contra os alvos terapêuticos. De ambas as novas classes, foram concluídos com sucesso ensaios clínicos de fase III na gepotidacina e na zoliflodacina ^{9,135}.

A gepotidacina (**Figura 8.1**; estrutura **a**) é o primeiro antibacteriano da família dos triazaacenaftilenos, que revelou capacidade no tratamento de infeções do trato urinário e gonorreia urogenital não complicada, demonstrando superioridade significativa em relação ao tratamento de primeira linha estabelecido para infeções não complicadas do trato urinário causadas por patógenos como *E. coli*. Este facto pode tornar o composto no primeiro da nova classe antibacteriana para tratamento de infeções do trato urinário, em mais de duas décadas ¹³⁵.

A classe mais recente de antibacterianos direcionados à girase/topoisomerase são as espiropirimidinotriónas, que formam contactos críticos com os alvos envenenando ambas as enzimas, o que lhes confere atividade antibacteriana potente. Através da otimização de um composto inicial denominado por QPT-1 (**Figura 8.1**; estrutura **b**) surgiu a síntese da zoliflodacina (**Figura 8.1**; estrutura **c**), tendo os ensaios provado a eficácia deste composto no

tratamento da gonorreia complicada. Estão em curso estudos focados em derivados da zoliflodacina com atividade antimicobacteriana (antituberculótica) ¹³⁵.

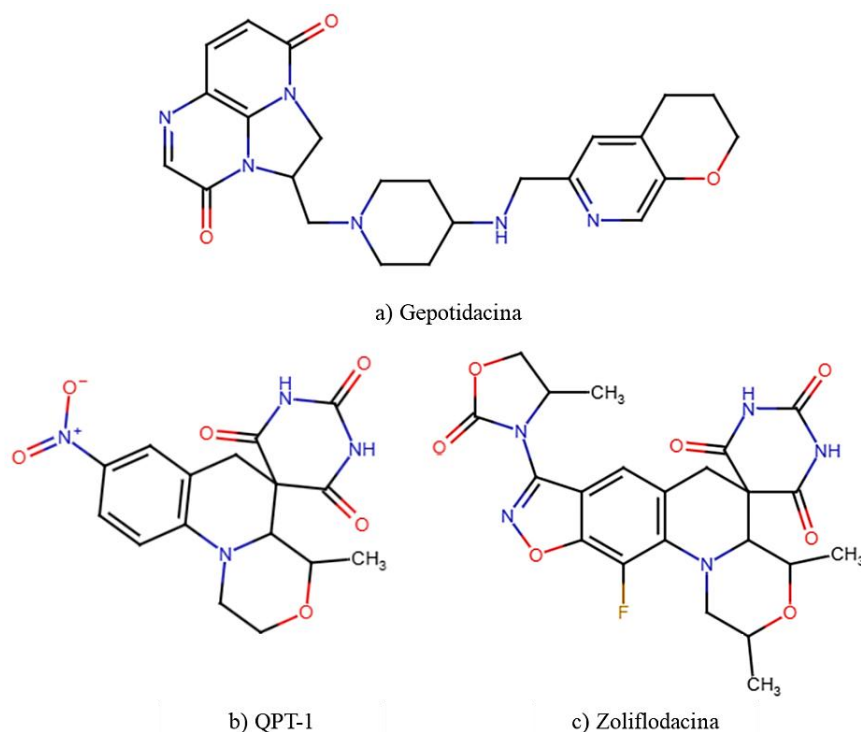


Figura 8.1 – Representação das estruturas moleculares de inibidores da topoisomerase não quinolónicos: **a)** Gepotidacina; **b)** QPT-1; **c)** Zoliflodacina. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

8.2 Quinolonas Mais Recentes

No desenvolvimento de moléculas com potencial antibacteriano, os resultados de estudos sobre relação estrutura-atividade são cruciais na identificação de substituintes com elevada afinidade para ligação às duas enzimas-alvo. Nos últimos anos surgiram novos compostos e outros permanecem em estudo, de que se destacam nove, alguns já referidos anteriormente: delafloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **a**), finafloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **b**), zabofloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **c**), lascufloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **d**), nemonoxacina (**Figura 8.2**; estrutura **e**), besifloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **f**), nadifloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **g**) e avarafloxacina (**Figura 8.2**; estrutura **h**). Estes compostos são considerados como as novas quinolonas antibacterianas. As alterações estruturais observadas nestes novos compostos, em comparação com quinolonas clássicas, aportaram perfis de segurança aceitáveis, superando até alguns efeitos colaterais identificados nos compostos mais antigos. Para além destas

características, destacaram o amplo espectro de ação, incluindo até bactérias anaeróbias (exceto nemonoxacina), e a atividade contra algumas bactérias resistentes (incluindo a quinolonas). É ainda necessário recolher informações sobre a eficácia contra organismos multirresistentes, visto que a maioria destes novos compostos são direcionados principalmente às estirpes resistentes¹³⁵.

Um dos problemas associados às quinolonas clássicas é o facto dos seus substituintes em C7 não possuírem um grupo básico, fazendo com que tenham atividade reduzida em ambientes ácidos. Por isso, muitos dos novos fármacos foram desenhados de forma a incluírem grupos mais básicos em C7, para exibirem melhor atividade em pH ácido: delafloxacina, finafloxacina, zabofloxacina e avarafloxacina são exemplo de quinolonas com estas características, que possuem melhor potência e perfil de segurança, em relação às quinolonas clássicas¹⁴.

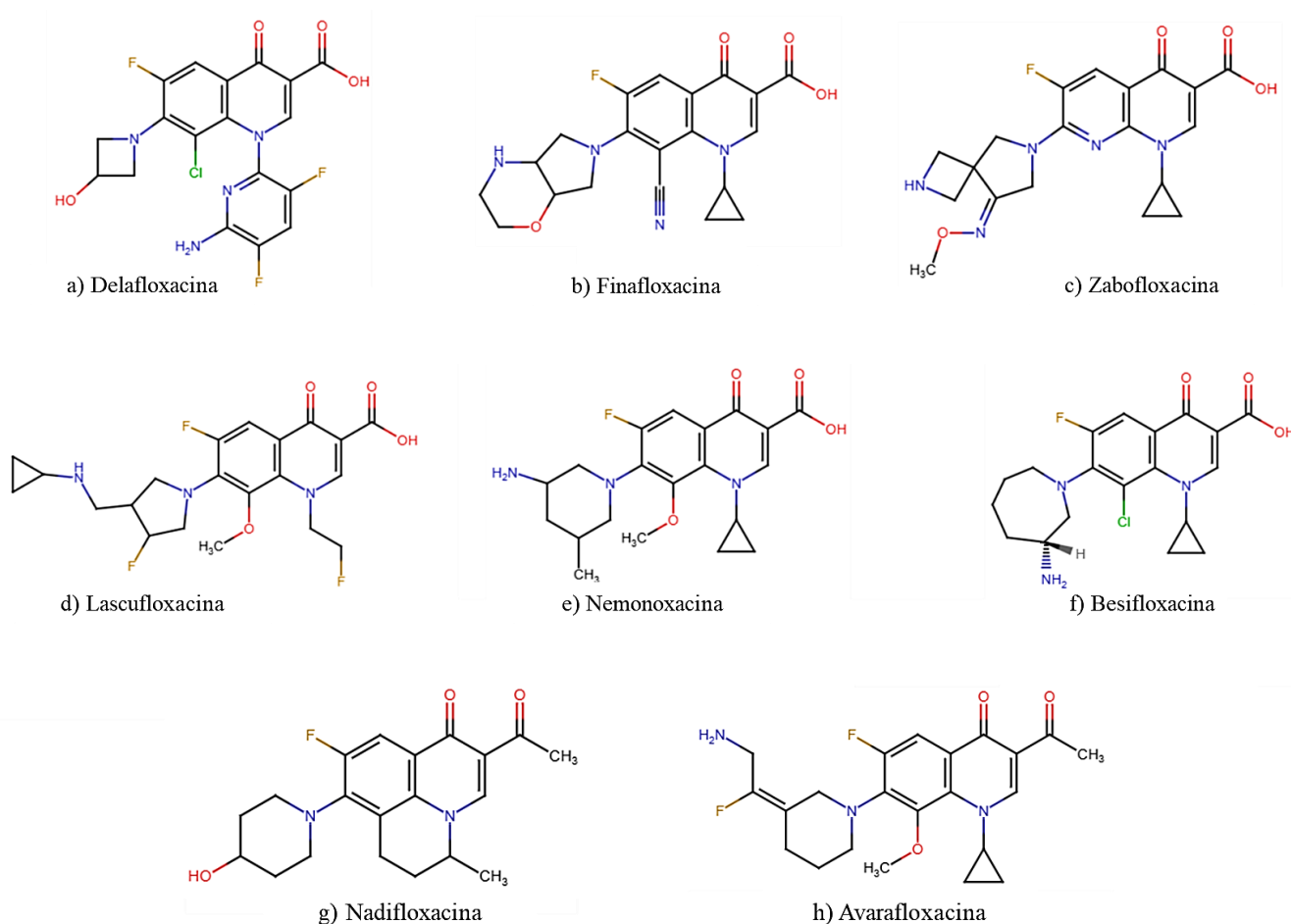


Figura 8.2 – Representação das estruturas moleculares das quinolonas mais recentes: **a)** Delafloxacina; **b)** Finafloxacina; **c)** Zabofloxacina; **d)** Lascufloxacina; **e)** Nemonoxacina; **f)** Besifloxacina; **g)** Nadifloxacina; **h)** Avarafloxacina. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

Atualmente, os novos compostos são categorizados como de quarta geração. Contudo, diversos aspetos positivos foram já adicionados às características das quinolonas de quarta geração, podendo constituir o novo ponto de partida para a criação de uma quinta geração, baseada em maior potência e mais amplo espectro de atividade, incluindo contra estirpes bacterianas resistentes. Em conclusão, a classe das quinolonas antibacterianas continua a adquirir novos compostos com potencial antibacteriano, além de outros efeitos farmacológicos relevantes ¹³⁶.

8.3 Endoquinas Semelhantes às Quinolonas

A endoquina é uma 4-(1H)-quinolona (**Figura 8.3**; estrutura **a**) foi inicialmente investigada como antimalárico, mas como já referido anteriormente é ineficaz contra humanos. Apesar disso, alguns grupos de investigação têm vindo a avaliar o potencial de novos derivados da endoquina, as quinolonas semelhantes à endoquina (ELQ), que já demonstraram eficácia contra *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax* ^{110,137}. Estruturalmente, esta classe apresenta um grupo metilo na posição 2, um substituinte éter difenílico na posição 3 e substituintes adicionais no anel benzenóide, do núcleo quinolónico ¹³⁷.

Uma das grandes vantagens destes novos compostos, é o facto de serem inibidores muito seletivos do citocromo bc1 plasmoidal, sugerindo um baixo potencial de efeitos adversos em humanos. O citocromo bc1 é um alvo para a terapia antimalárica em dois sítios de ligação, um sítio oxidativo (Qo) e um sítio redutor (Qi), e a inibição de qualquer um deles leva à morte do parasita ¹¹⁰.

Dos vários compostos estudados, destacam-se alguns éteres 3-diarílico-quinolona de 4(1H)-quinolona, nomeadamente o composto ELQ-300 (**Figura 8.3**; estrutura **b**) e o seu pró-fármaco ELQ-331, (**Figura 8.3**; estrutura **c**), que demonstraram atividade contra os estágios cruciais de *P. falciparum* para a transmissão da doença. Apresentam boa estabilidade metabólica e são potentes contra parasitas resistentes a antimaláricos tradicionais ¹¹⁰.

Desde a descoberta de ELQ-300, esperava-se que este composto fosse uma adição valiosa aos antimaláricos, para o bloqueio da transmissão, dadas as suas características distintivas, como excelente estabilidade metabólica e farmacocinética e um bom perfil de segurança. Porém, anos depois de se ter tornado candidato pré-clínico o composto foi retirado dos estudos devido à elevada cristalinidade, que limitou a absorção e impediu a determinação de um índice

terapêutico *in vivo*, necessário para aprovação regulatória. Esta circunstância levou ao desenvolvimento de várias alternativas, como o pró-fármaco ELQ331, com menor cristalinidade e que continua em estudos de desenvolvimento clínico. Para além deste surgiram novas séries de ELQs de última geração, de que se destaca o ELQ-596, (**Figura 8.3**; estrutura **d**), um membro de uma nova subsérie de 3-biaril-ELQs. Este grupo, que ainda se encontra em estudo, parece apresentar um potencial maior que os anteriores para curar a malária ^{138,139}.

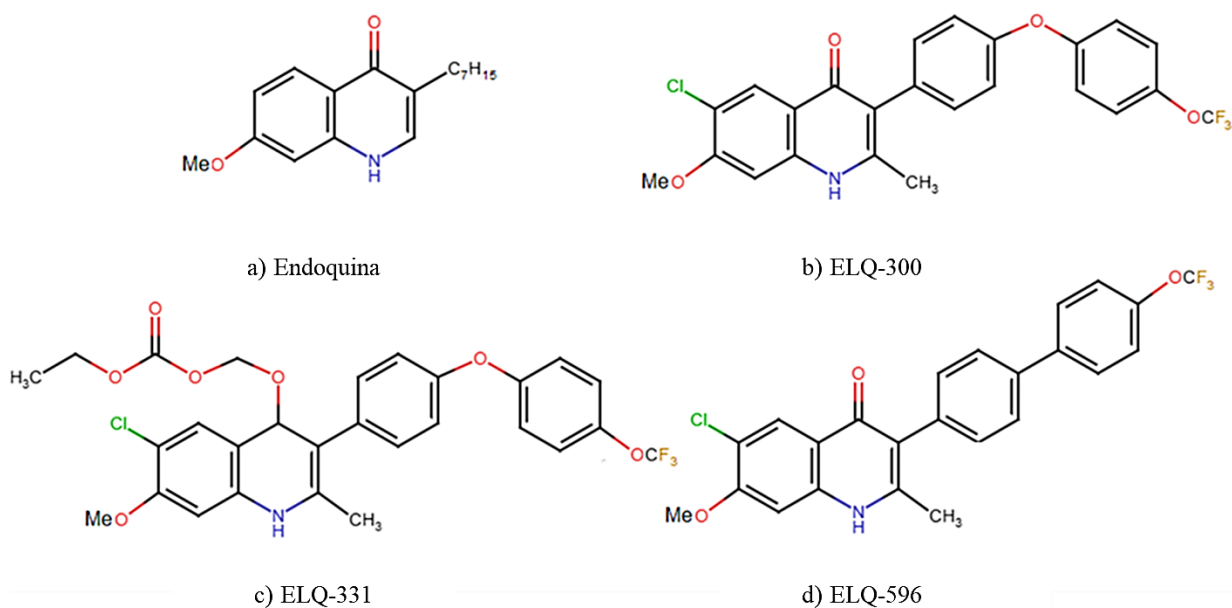


Figura 8.3 – Representação das estruturas moleculares da **a)** Endoquina e de estruturas derivadas com interesse farmacológico **b)** ELQ-300; **c)** EL-331; **d)** ELQ-596. (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

Desde a descoberta da atividade antimalárica das quinolonas, tanto *in vitro* como *in vivo*, e até contra estirpes já resistentes, diversos derivados continuam a ser pesquisados e estudados, para além dos anteriormente falados. Uma variedade de ELQs e outros compostos derivados de quinolonas, estão a ser investigados como agentes antimaláricos com base em alterações nos padrões de substituição. Ainda há muitos caminhos a percorrer, e de acordo com a literatura coletada, a análise SAR será importante para identificar modificações químicas essenciais para o surgimento de um potente antimalárico que possa entrar no mercado ⁷².

8.4 Elvitegravir e Derivados

Estão a ser desenvolvidos novos agentes anti-HIV considerando o capsídeo como alvo, dado que este é importante na maturação e montagem do vírus. Várias quinolonas foram testadas nas últimas três décadas quanto à sua atividade contra HIV, e algumas demonstraram potencial promissor contra o vírus ^{72,134}.

Os inibidores da integrase são uma classe de antirretrovirais que atua por inibição da integrase viral. Esta enzima viral é responsável por integrar o DNA viral no genoma humano, um passo essencial no ciclo de replicação do HIV. O elvitegravir tem elevada potência inibitória demonstrada neste ponto chave da replicação viral. Com a aprovação e entrada no mercado do fármaco elvitegravir, esta quinolona-3-carboxílica tornou-se num dos primeiros inibidores da integrase (IN) a ser aprovado para tratamento da infeção pelo HIV ^{72,134}.

Como resultado do sucesso do elvitegravir (**Figura 8.4**; estrutura **a**) abriram-se caminhos no desenvolvimento de novas quinolonas inibidoras da integrase ^{72,134}. A maioria dos estudos indicam que as principais modificações químicas no núcleo das quinolonas para gerar agentes antivirais concentraram-se nas posições N1, C6, C7 e C8, havendo pouca informação acerca da posição C5. Por exemplo, em linha com os resultados de estudos SAR, foram sintetizados derivados 5-hidroxiquinolona-3-carboxílicos com diferentes substituintes na posição 1, com destaque no composto 1 (**Figura 8.4**, estrutura **b**). De outra série foram sintetizados derivados de 6-aminoquinolona, que para além do grupo amino em C6 possuem uma piperazina em C7, com evidência no composto 2 (**Figura 8.4**; estrutura **c**). Diferentes estudos exploraram outras modificações em C3, C6 e C8, também com impacto relevante na atividade antiviral. Assim, a pesquisa de novas quinolonas é uma das vias de desenvolvimento de novos fármacos anti-HIV, com melhor atividade antirretroviral, reduzida citotoxicidade e potencial para superar resistências do vírus a fármacos em uso ⁷².

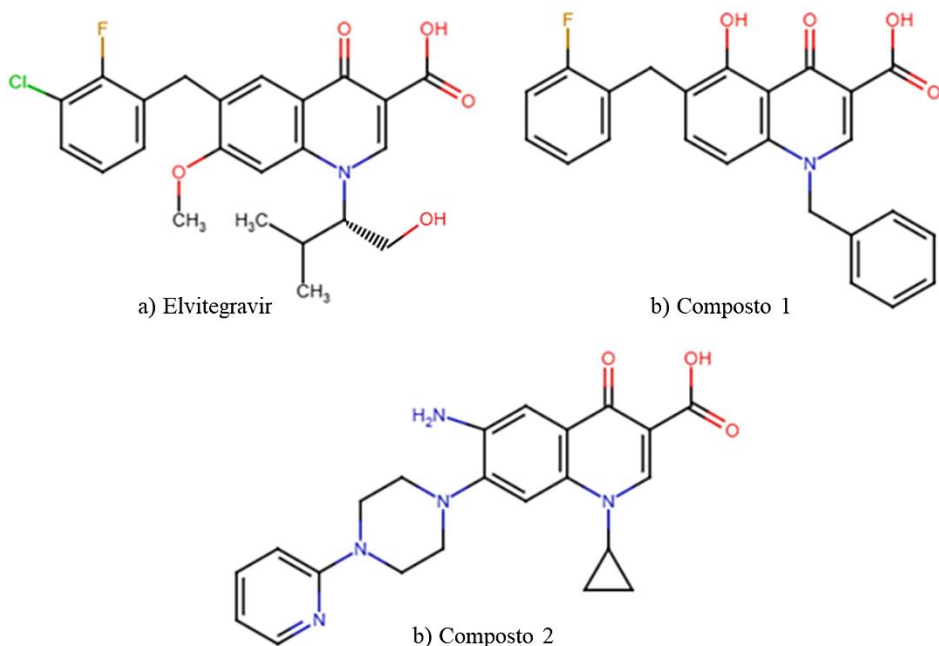


Figura 8.4 – Representação das estruturas moleculares de um fármaco antivírico derivado de quinolona: **a)** Elvitegravir e de derivados de quinolonas com potencial antivírico **b)** Composto 1; **c)** Composto 2; (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

8.5 Derivados Híbridos

Numerosos derivados, híbridos, ou conjugados, são atualmente objeto de diversos estudos, como a finalidade de obter compostos híbridos que combinem as propriedades das quinolonas com as de outros antibióticos, como oxazolidinonas, tetraciclina ou aminoglicosídeos, de forma a aumentar a potência e o espectro de ação e também com o objetivo de reduzir a suscetibilidade a resistências bacterianas. A maioria das combinações apresentam um mecanismo de ação múltiplo, com a inibição das enzimas alvo das quinolonas e a inibição de outros alvos na bactéria^{14,136}. Destes estudos destacam-se híbridos como: cadazolid (quinolona + tedizolida, oxazolidinona) (**Figura 8.5**; estrutura **a**), MCB3837 (quinolona + linezolida, oxazolidinona) (**Figura 8.5**; estrutura **b**) e TNP-2092 (quinolona + rifamicina) (**Figura 8.5**; estrutura **c**)⁷¹.

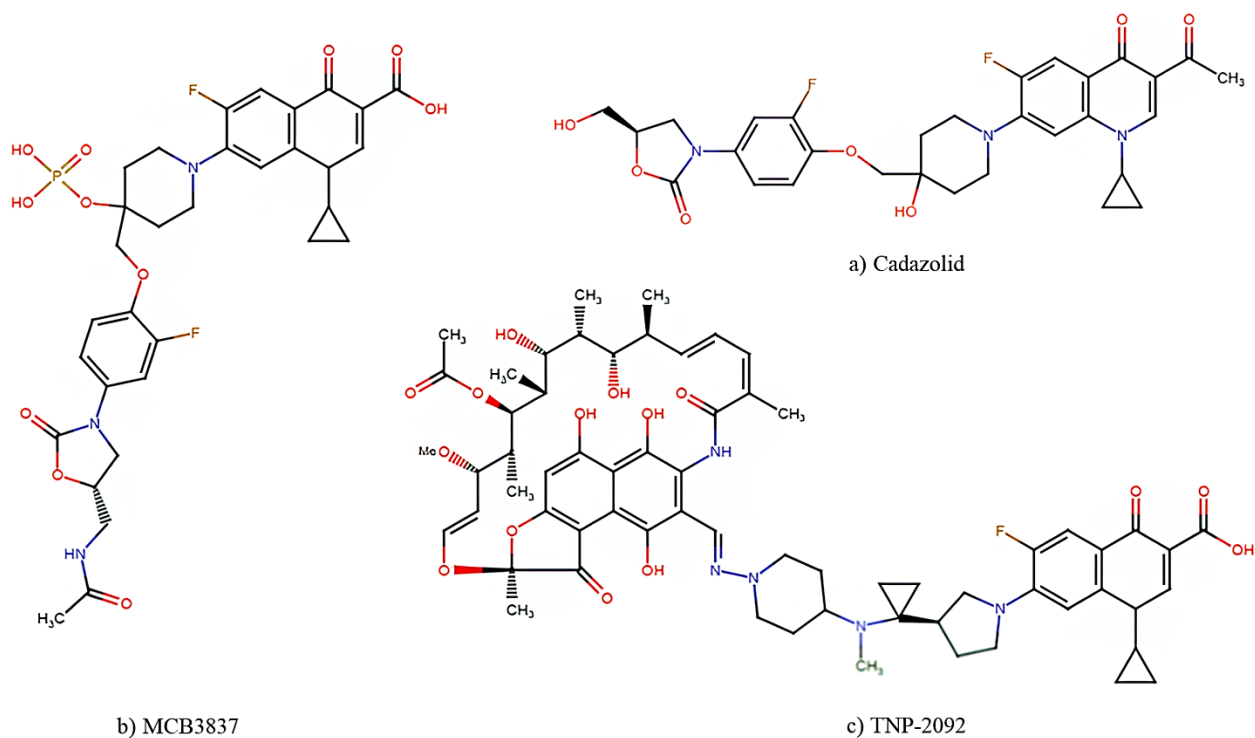


Figura 8.5 – Representação das estruturas moleculares de compostos híbridos que incorporam o quimiotipo quinolona: **a)** Cadazolid; **b)** MCB3837; **c)** TNP-2092; (desenhadas com recurso a *Chemical Sketch Tool*)

Apesar do sucesso inicial, o elevado peso molecular dos conjugados e as dificuldades de ajuste farmacocinético dos antibióticos híbridos trazem desvantagens para a permeabilidade e o metabolismo. Por conduzirem a potenciais problemas a nível da absorção oral, estes híbridos estão a ser estudados como alternativas para uso tópico no tratamento de infeções multirresistentes. Importa referir que existem poucos dados sobre as reações adversas de híbridos com quinolonas. Por exemplo, existe uma probabilidade de modular as propriedades se o híbrido contiver um ligante clivável, caso a unidade com a quinolona possa levar a efeitos adversos⁷¹.

9. Conclusão

Ao longo dos anos as quinolonas foram sendo modificadas estruturalmente para melhorar a farmacodinâmica e os parâmetros farmacocinéticos, bem como para aumentar o espectro de ação e diminuir os efeitos adversos. Desde o aparecimento da primeira quinolona, o ácido nalidíxico, a classe das quinolonas continuou a crescer, desde a primeira geração, em que ação era dirigida a bactérias Gram-negativas, até à quarta geração, em que as quinolonas já apresentam um espectro de ação mais amplo, incluindo atividade contra bactérias Gram-negativas, positivas e anaeróbios.

Quando se começou a estudar este grupo farmacêutico identificou-se a atividade contra as bactérias, através da inibição da DNA girase e da DNA topoisomerase IV. Com o avanço e diversificação estrutural das quinolonas, tornou-se possível compreender a extensão do espectro terapêutico. Foi também descoberto que, para além do amplo espectro bacteriano que tornou possível o tratamento de infeções do trato urinário, do trato respiratório, intra-abdominais, da pele, ósseas e de doenças sexualmente transmissíveis bacterianas, as quinolonas podem também ser usadas no tratamento de infeções provocadas por outros agentes microbianos. Outros estudos revelaram o potencial anticancerígeno e anti-inflamatório das quinolonas, embora estas linhas de investigação careçam de estudos mais aprofundados.

De entre quinolonas disponíveis no mercado português destacam-se a ciprofloxacina, um dos antibióticos atualmente mais importantes e base para muitas outras quinolonas, a levofloxacina e a moxifloxacina.

Uma grande desvantagem das quinolonas é a probabilidade, ainda que baixa, de provocarem efeitos adversos graves, que podem estar associados a uma quinolona específica ou a especificidades estruturais comuns entre elas. Estes efeitos podem causar incapacidade permanente ou até serem fatais. As quinolonas sempre foram a segunda ou terceira opção nas terapêuticas antibacterianas, devido a este grande problema. De referir contudo que as novas quinolonas desenvolvidas ou em desenvolvimento demonstraram uma menor probabilidade desses eventos adversos.

A resistência às quinolonas tem-se tornado um grande problema, e para o contornar foram desenhadas alternativas, como os NBTIs e derivados híbridos, que têm sido objeto de intensa investigação. Contudo, apesar de se continuarem a estudar novos compostos quinolónicos, a taxa de resistência é maior do que o surgimento de novos fármacos. Perante este problema,

novas medidas devem ser tomadas para diminuir o impacto que já se faz sentir a nível mundial. Atualmente, vários métodos estão a ser desenvolvidos para sintetizar novos análogos. Assim, embora as quinolonas continuem a ter uma grande importância clínica, o futuro da sua utilização dependerá do equilíbrio entre eficácia terapêutica, segurança e capacidade de superar resistências bacterianas.

10. Referências Bibliográficas

1. Naem A, Badshah S, Muska M, Ahmad N, Khan K. The current case of quinolones: Synthetic approaches and antibacterial activity. *Molecules*. 2016; 21(4): 268.
2. Academy of Sciences and Humanities in Hamburg; German National Academy of Sciences Leopoldina. Antibiotics research: problems and perspectives. Statement. Berlin: De Gruyter; 2013.
3. Gould, K. Antibiotics: From prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71(3): 572-575.
4. Pham P. *Medical Biotechnology: Techniques and Applications*. Amsterdam: Elsevier. 2018; 449-469.
5. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo J, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand?. *Journal of Medical Microbiology*. 2017; 66(5): 551-559.
6. Andriole V. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Overview of Quinolone Development*. 2005; 41(2): S113-9.
7. Aldred K, Kerns R, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*. 2014; 53(10): 1565-1574.
8. Emmerson A, Jones A. The quinolones: Decades of Development and Use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51(1): 13-20.
9. Bush N, Diez-Santos I, Abbott L, Maxwell. Quinolones: Mechanism, Lethality and their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020; 25(3): 5662.
10. Sharma P, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2009; 66(6): 587-604.
11. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology*. 2009; 2(1): 40-61.
12. Millanao A, Mora A, Villagra N, Bucarey S, Hidalgo A. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules*. 2021. 26(23): 7153.
13. Petersen U. From Nalidixic Acid to Third-Generation Quinolones: The Evolution of Quinolones. *Pharmazie in Unserer Zeit*. 2001. 30(5).
14. Pham T, Ziora Z, Blaskovich M. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*. 2019; 10(10): 1719-1739.
15. Kloskowski T, Frąckowiak S, Adamowicz J, Szeliski K, Rasmus M, Drewa T, et al. Quinolones as a Potential Drug in Genitourinary Cancer Treatment – A Literature Review. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12: 890337.
16. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]; Geneva: World Health Organization. 2023. [Acedido a 26 de julho 2024]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1.
17. Yan A, Bryant EE. Quinolones. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. [Acedido a 30 de julho 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/>
18. Best Practice Journal. Limiting the use of quinolone antibiotics [Internet]; 2021. [Acedido a 11 de setembro 2024]. Disponível em: <https://bpac.org.nz/2021/quinolone.aspx>.
19. Pintilie L. Quinolone Compounds with Activity Against Multidrug-Resistant Gram Positive Microorganisms. Concepts, Compounds and Alternatives of Antibacterials. National Institute for Chemical-Pharmaceutical Research & Development – Bucharest, Romania. 2015.
20. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012.

[Acedido a 31 de janeiro 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547840/>.

21. Rodrigues C, Silva F. The Rise, Fall, and Rethink of (Fluoro)quinolones: A Quick Rundown. *Pathogens*. 2025; 14(6): 525.
22. Emami S, Foroumadi A. Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2005; 3: 123-136.
23. Zhang G, Zhang S, Pan B, Liu X, Feng L. 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018; 143: 710-743.
24. King D, Malone R, Lilley S. New classification and update on the quinolone antibiotics. *American Family Physician*. 2000. 61(9):2741-2748.
25. Ronald A, Low D, Sheehan G, Chew N. Fluoroquinolone Antibiotics: The history of quinolones. 2003.
26. Brighty K, Gootz T. Chemistry and Mechanism of Action of the Quinolone Antibacterials. *The Quinolones*. 2000; 33-97.
27. Spencer AC, Panda S. DNA Gyrase as a Target for Quinolones. *Biomedicines*. 2023; 11(2).
28. Appelbaum P, Hunter P. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International Journal Antimicrobial Agents*. 2000. 16(1):5-15.
29. Zhang G, Liu X, Zhang S, Pan B, Liu M. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. 146: 599-612.
30. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000. 46:17-24.
31. Owens R, Ambrose P. Clinical use of the fluoroquinolones. *Medical Clinics of North America*. 2000; 84(6): 1447-1469.
32. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. *Molecules*. 2013; 18(9): 11153-11197.
33. Mather R, Karenchak L, Romanowski E, Kowalski R. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *American Journal Ophthalmology*. 2002; 133(4): 463-6.
34. McKeage K. Finafloxacin: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(6): 687-93.
35. Markham A. Delafloxacin: First Global Approval. *Drugs*. 2017; 77(13): 1481-1486.
36. Matera M. Pharmacologic characteristics of prulifloxacin. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 19(1), 20-29.
37. Keam S, Perry C. Prulifloxacin. *Drugs*. 2004; 64(19): 2221-2234.
38. Terreni M, Taccani M, Pregnotato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021; 26(9): 2671.
39. Roychoudhury S, Ledoussal B. Non-fluorinated quinolones (NFQs): new antibacterials with unique properties against quinolone-resistant gram-positive pathogens. *Current Drug Targets - Infection Disorders*. 2002; 2(1): 51-65.
40. Ledoussal J, Almsted J, Gray E, Roychoudhury H. Discovery, Structure-Activity Relationships and Unique Properties of Non- Fluorinated Quinolones (NFQs). *Current Medicinal Chemistry -Anti-Infective Agents*. 2003; 2(1): 13-25.
41. Lin L, Chang L, Tsai C, Hsu C, Chung D, Aronstein W, et al. Dose escalation study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of nemonoxacin (TG-873870), a novel potent broad-spectrum nonfluorinated quinolone, in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(1): 405-410.

42. Vila J, Hebert A, Torrelo A, López Y, Tato M, García-Castillo M, et al. Ozenoxacin: a review of preclinical and clinical efficacy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019; 17(3): 159-168.
43. Jones R, Fritsche T, Sader H, Stilwell M, et al. Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2007; 58(1): 9-17.
44. Limberakis, C. Quinolone Antibiotics: Levofloxacin (Levaquin®), Moxifloxacin (Avelox®), Gemifloxacin (Factive®), and Garenoxacin (T-3811). *The Art of Drug Synthesis*. 2006; 39–69.
45. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for garenoxacin mesylate. EMEA/H/C/747. London: European Medicines Agency. 2007. [Acedido a 18 de março 2025]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu>.
46. Wetzel C, Lonneman M, Wu C. Polypharmacological drug actions of recently FDA approved antibiotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 209: 112931.
47. Santhosh P, Thomas M. Ozenoxacin: A novel topical antibiotic. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021; 87(1): 131-134.
48. Qin X, Huang H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. *Drug Design Development and Therapy*. 2014; 8: 765-774.
49. Chang L, Hsu M, Zhang Y. Nemonoxacin (Taigexyn®): A New Non-Fluorinated Quinolone. *Staphylococcus and Streptococcus*. IntechOpen; 2020.
50. O'Donnell J, Gellone S. The newer fluoroquinolones. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2004; 18(3): 691-716.
51. Bambeke F, Michot J, Eldere J, Tulkens P. Quinolones in 2005: an update. *Clinica Microbiology and Infection*. 2005; 11(4): 256-280.
52. Sarkozy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinari Medicina*. 2001; 46(9-10): 257-274.
53. Kore R, Singh V, Shirbhate E, Patel V, Rajak H. Quinolones as broad-spectrum antimicrobial agents: an update. *Chhattisgarh Journal of Science and Technology*. 2019; 16(3): 62-66.
54. Ahmed A, Daneshtalab M. Nonclassical biological activities of quinolone derivates. *J Pharm Pharmaceuti Sci*. 2012; 15(1): 52-72.
55. Dine I, Mulugeta E, Melaku Y, Belete M. Recent advances in the synthesis of pharmaceutically active 4-quinolone and its analogues. *Royal Society of Chemistry*. 2023; 13: 8657-8682.
56. Horta P, Kuş N, Henriques M, Paixão J, Fausto R, Cristiano M, et al. Quinolone–hydroxyquinoline tautomerism in quinolone 3-esters. Preserving the 4-oxoquinoline structure to retain antimalarial activity. *Journal Organic Chemistry*. 2015; 80(24):12244–12257.
57. Idowu T, Schweizer F. Ubiquitous Nature of Fluoroquinolones: The Oscillation between Antibacterial and Anticancer Activities. *Antibiotics*. 2017; 6(4): 26.
58. Zhanel G, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin A, Embil J, et al. A Critical Review of the Fluoroquinolones. *Drugs*. 2002; 62(1): 13-59.
59. Wagman A, Wentland M. Quinolone Antibacterial Agents. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. 2007; 7: 567-596.
60. Patel K, Goldman J. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 56(9):1060-1075.
61. Adjei M, Deck J, Heinze T, Freeman J, Williams A, Sutherland J. Identification of metabolites produced from *N*-phenylpiperazine by *Mycobacterium* spp. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2007; 34: 219–224.

62. Kawakami J, Yamamoto K, Asanuma A, Yanagisawa K, Sawada Y, Iga T. Inhibitory Effect of New Quinolones on GABA A Receptor-Mediated Response and Its Potentiation with Felbinac in *Xenopus* Oocytes Injected with Mouse-Brain mRNA: Correlation with Convulsive Potency in Vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1997; 145(2): 246–254.
63. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Medicine*. 2017; 130(12): 1449-1457.
64. Cheng G, Hao H, Dai M, Liu Z, Yuan Z. Antibacterial action of quinolones: from target to network. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 66: 555-562.
65. Redgrave L, Sutton S, Webber M, Piddock L. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*. 2014; 22(8): 438-445.
66. Forterre P, Gabelle D. Phylogenomics of DNA topoisomerases: their origin and putative roles in the emergence of modern organisms. *Nucleic Acids Research*. 2009; 37(3): 679-92.
67. Buzun K, Bielawska A, Bielawski K, Gornowicz A. DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020; 35(1): 1781-1799.
68. Martínez J. Mechanisms of action and of resistance to quinolones. *Antibiotic Drug Resistance*. Editores: Martínez J, Igrejas G. 2020: 39-55.
69. Sharma P, Chaudhary M, Sharma A, Piplani M, Rajak H, Prakash O. Insights on fluoroquinolones in cancer therapy: chemistry and recent developments. *Materials Today Chemistry*. 2020; 17: 100296.
70. Chávez-Jacobo V, Ramírez-Díaz M, Silva-sánchez J, Cervantes C. Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes codificados en plásmidos. *Revista de educación bioquímica*. 2015; 34(1): 4-9.
71. Lungu I, Moldovan O, Biriş V, Rusu A. Fluoroquinolones Hybrid Molecules as Promising Antibacterial Agents in the Fight against Antibacterial Resistance. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8): 1749.
72. Sharma V, Das R, Mehta D, Sharma D, Aman S, Khan M. Quinolone scaffolds as potential drug candidates against infectious microbes: a review. *Molecular Diversity*. 2025; 29(1): 711-737.
73. Blondeau J. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Survey of Ophthalmology*. 2004; 49(2): S73-S78.
74. Hooper D. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32(1): S9-S15
75. Hirsch J, Klostermeier D. What makes a type IIA topoisomerase a gyrase or a Topo IV?. *Nucleic Acids Research*. 2021; 49(11): 6027-6042.
76. Hawkey P. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51(1): 29-35.
77. Anderson V, Osheroff N. Type II Topoisomerases as Targets for Quinolone Antibacterials: Turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. *Current Pharmaceutical Design*. 2001; 7(5): 339-355.
78. Sissi C, Palumbo M. The Quinolone Family: From Antibacterial to Anticancer Agents. *Current Medical Chemistry*. 2003; 3(6): 439- 450.
79. McClendon K, Osheroff N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. *Mutation Research*. 2007; 623(1-2): 83-97.
80. Bush N, Evans-Roberts K, Maxwell A. DNA Topoisomerases. *EcoSal Plus*. 2015; 6(2):10.
81. Bennett P, Brown M, Sharma P. *Clinical Pharmacology*. 11th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012.

82. Eyler R, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(7): 1080-1090.
83. Akrouf I, Staita K, Zouari-Mechichi H, Ghariani B, Khmaissa M, Navarro D, et al. Valorizing fungal diversity for the degradation of fluoroquinolones. *Heliyon*. 2024; 10(10).
84. Singh G, Devi V, Monga V. Recent Developments in the Syntetic Strategies of 4-Quinolones and Its Derivates. *ChemistrySelect*. 2020; 5(44): 141000-14129.
85. G Ajay, Patarkar R, Niranjane K, Deshpande A, Walsangikar. Quinolones Chemistry and its Therapeutic Activities. *Research J. Pharm. and Tech*. 2010; 3 (4): 1023-1028.
86. Infarmed. Circular Informativa nº144/CD/550.20.001: Fluoroquinolonas e quinolonas – novas restrições. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde 2018. [Acedido a 15 de agosto 2025]. Disponível em <https://www.infarmed.pt>.
87. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Ciprofloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
88. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Levofloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
89. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Ofloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
90. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Prulifloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
91. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Moxifloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
92. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Norfloxacina. Infomed. Acedido a 2 de agosto de 2025. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
93. Kim E, Hooper D. Clinical importance and epidemiology of quinolone resistance. *Infection and Chemotherapy*. 2014; 46(4): 226-38.
94. Ning L. Clinical Application of Quinolones in Urology. *Infection Update [Internet]*. 2022. [Acedido a 15 de julho 2025]. Disponível em: <https://infectweb.com/articles/4982.html>.
95. Yan K, Zhu M, Jia Y, Wang J, Cai Y. Efficacy and safety of quinolones vs. other antimicrobials for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults: a systematic review and meta-analysis. *International Urogynecology Journal*. 2022. 33(5):1103-1123.
96. Talan D. Clinical perspectives on new antimicrobials: focus on fluoroquinolones. 2001; 32(1): 64-71.
97. Karageorgopoulos D, Giannopoulou K, Grammatikos A, Dimopoulos G, Falagas M. Fluoroquinolones compared with β -lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008; 178(7): 845–54.
98. Brar R. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh University Journal of Medical Sciences and Research*. 2020; 2(1): 26-30.
99. Solomkin J, Mazuski J, Bradley J, Rodvold K, Goldstein E, Baron E, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50(2): 133–164.
100. Wahood S. Fluoroquinolones for Dermatologists: A Practical Guide to Clinical Use and Risk Management. *Pharmaceuticals*. 2025; 18(6): 800.
101. Dalhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem - the fluoroquinolone example. *Infection*. 2012; 40(3): 239-262.
102. Workowski K, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1): 18.

103. Pranger A, van der Werf T, Kosterink J, Alffenaar J. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019; 79(2): 161-171.
104. Fernandes E. Utilização de medicamentos antituberculosos em Portugal. Lisboa: Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. 2019. [Acedido a 18 de julho 2025]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>.
105. Ma Z, Gingsberg A, Spigelman M. Antimycobacterium Agents. Global alliance for TB Drug Development. Elsevier, Nova Iorque, EUA. 2007; 7: 699-730.
106. Secrieru A. Development of novel antitubercular agents: design, synthesis, in vitro evaluation and in silico studies. Universidade do Algarve. 2024.
107. Iman M, Davood A, Khamesipour A. Computational Study of Quinolone Derivatives to Improve their Therapeutic Index as Anti-malaria Agents: QSAR and QSTR. *Iranian Journal Pharmaceutical Research*. 2015; 14(3): 775-84.
108. Fan Y, Cheng X, Wu J, Liu M, Zhang F, Xu Z, et al. Antiplasmodial and antimalarial activities of quinolone derivatives: An overview. *European Journal Medicinal Chemistry*. 2018; 146: 1-14.
109. Winter R, Kelly J, Smilkstein M, Dodean R, Hinrichs D, Riscoe M. Antimalarial quinolones: synthesis, potency, and mechanistic studies. *Exp Parasitol*. 2008; 118(4): 487-97.
110. Nilsen A, LaCrue A, White K, Forquer I, Cross R, Marfurt J, et al. Quinolone-3-diarylethers: a new class of antimalarial drug. *Sci Transl Med*. 2013; 5(177): 177ra37.
111. Senerovic L, Opsenica D, Moric I, Aleksic I, Spasić M, Vasiljevic B. Quinolines and Quinolones as Antibacterial, Antifungal, Anti-virulence, Antiviral and Anti-parasitic Agents. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1282: 37-69.
112. Zhang B. Quinolone derivatives and their antifungal activities: An overview. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2019; 352(5): e1800382.
113. Bustos-Hamdan A, Bracho-Gallardo J, Hamdan-Partida A, Bustos-Martínez J. Repositioning of Antibiotics in the Treatment of Viral Infections. *Current Microbiology*. 2024; 81(12): 427.
114. Dalhoff A. Antiviral, antifungal, and antiparasitic activities of fluoroquinolones optimized for treatment of bacterial infections: a puzzling paradox or a logical consequence of their mode of action? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(4): 661-668.
115. Wang R, Xu K, Shi W. Quinolone derivatives: Potential anti-HIV agent-development and application. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2019; 352(9): e1900045.
116. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Elvitegravir + Cobicistate + Emtricitabina + Tenofovir. Infomed. [Acedido a 2 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>.
117. Bisacchi G, Hale M. A "Double-Edged" Scaffold: Antitumor Power within the Antibacterial Quinolone. *Current Medical Chemistry*. 2016; 23(6): 520-77.
118. Kassab A, Gomaa R, Gedawy E. Drug repurposing of fluoroquinolones as anticancer agents in 2023. *RSC Advances*. 2024; 14(50): 37114–37130.
119. Assar S, et al. A Review of Immunomodulatory Effects of Fluoroquinolones. *Immunological Investigations*. 2021; 50(8): 1007-1026.
120. Joville-Béra A, et al. The safety profile of fluoroquinolones. *Infectious Diseases Now*. 2025; 55(4): 105064.
121. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. Silver Spring, MD: FDA; 2013. [Acedido a 2 de agosto 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/86575/download>.

122. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Silver Spring, MD: FDA; 2016. [Acedido a 2 de agosto 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/119537/download>.
123. Suchy W, Bus Z, Król M, Dykas K. Adverse reactions to fluoroquinolones – focus on tendinopathy, QT prolongation, and neuropathy: a review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 2024; 14(1): 23–35.
124. European Medicines Agency. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects. Amesterdão: EMA. 2023. [Acedido a 3 de agosto 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially-irreversible-side-effects>.
125. Muteeb G, Rehman M, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(11): 1615.
126. Cesur S, Demiroz A. Antibiotics and the Mecanismos of Resistance to Antibiotics. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*. 2013; 21(4): 138-142.
127. Thompson D, Xu J, Ischia J, Bolton D. Fluoroquinolone resistance in urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of action and management strategies. *BJUI Compass*. 2023; 5(1): 5-11.
128. Tang K, Zhao H. Quinolone Antibiotics: Resistance and Therapy. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16: 811-820.
129. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO/EMP/IAU/2017.12.
130. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 17 May 2024. [Acedido a 18 de agosto 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
131. Ruiz J. Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance from 1998 Onward. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019; 32(4): e00007-19.
132. Hooper D, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1354(1): 12-31.
133. Pitiriga V, Vrioni G, Saroglou G, Tsakris A. The Impact of Antibiotic Stewardship Programs in Combating Quinolone Resistance: A Systematic Review and Recommendations for More Efficient Interventions. *Adv Ther*. 2017; 34(4): 854-865.
134. Dube P, Legoabe L, Beteck R. Quinolone: a versatile therapeutic compound class. *Mol Divers*. 2023; 27(3): 1501-1526
135. Collins J, Osheroff N. Gyrase and Topoisomerase IV: Recycling Old Targets for New Antibacterials to Combat Fluoroquinolone Resistance. *ACS Infect Dis*. 2024; 10(4): 1097-1115.
136. Rusu A, Lungu I, Moldovan O, Tanase C, Hancu G. Structural Characterization of the Millennial Antibacterial (Fluoro)Quinolones-Shaping the Fifth Generation. *Pharmaceutics*. 2021; 13(8): 1289.
137. Doggett J, Nilsen A, Forquer I, Wegmann K, Jones-Brando L, Yolken R, et al. Endochin-like quinolones are highly efficacious against acute and latent experimental toxoplasmosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(39): 15936-15941.

138. Pou S, Winter R, Dodean R, Liebman K, Li Y, Mather M, et al. 3-Position Biaryl Endochin-like Quinolones with Enhanced Antimalarial Performance. *ACS Infectious Diseases*. 2024; 10(7): 2419-2442.
139. Pou S, Dodean R, Frueh L, Liebman K, Gallagher R, Jin H, et al. A New Scalable Synthesis of ELQ-300, ELQ-316, and other Antiparasitic Quinolones. *Organic Process Research Development*. 2021; 25(8): 1841-1852.

