



Eventos Adversos das Quinolonas

As quinolonas representam uma classe de antimicrobianos com amplo espectro de ação, boa absorção pelo trato gastrointestinal, mecanismo único de ação (atuam impedindo a síntese de ácidos nucléicos por inibição da DNA-girase) e farmacocinética favorável. Desde a descoberta do ácido nalidíxico em 1962, muitos análogos foram testados e descobertos, evoluindo modernamente para as fluorquinolonas (FQ), cuja adição de átomo de flúor na posição 6 deu origem aos cinco medicamentos utilizados em nossa prática diária (norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina). Apesar destes cinco medicamentos serem considerados fluorquinolonas existem diferenças de estrutura química entre eles, o que obviamente produz mudanças de espectro de ação e também toxicidade podendo ser classificados em antigas e novas FQ.

As antigas FQ compreendem norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacina cuja atividade é contra bacilos gram negativos e as novas FQ compreendem a levofloxacina e a moxifloxacina cuja atividade foi ampliada para cocos gram positivos (particularmente *S. pneumoniae*).

Recentemente em 2018, tanto o *Food and Drug Administration* (FDA) quanto a *European Medicines Agency* (EMA) recomendaram restrições ao uso das FQ devido a ocorrência de eventos adversos graves relatados a estes dois órgãos oriundos de vigilância pós comercialização.

O Serviço de Infectologia e o Grupo Executivo de Controle de Infecção Hospitalar do HSPE revisaram os eventos adversos graves das FQ relatados ao FDA e a EMA embasados em artigos periódicos publicados na literatura médica.

Foram analisados os seguintes eventos adversos: 1) arritmias cardíacas (prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes); 2) tendinopatias e ruptura de tendão; 3) eventos neuropsiquiátricos (alucinações e psicoses); 4) ruptura e dissecação de aneurisma de aorta e; 5) eventos oculares (descolamento de retina).

A frequência da ocorrência destes eventos está descrita na tabela abaixo.



SECRETARIA DE GOVERNO

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
HSPE - Hospital do Servidor Público Estadual
 Avenida Ibirapuera, 981 - Vila Clementino - CEP: 04029-000 - Tel: 4573-8000

Evento Adverso	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina	Incidência	<u>Precauções ao prescrever em pacientes com</u>
Arritmias cardíacas	+	++	+++	<p>Prolongamento do intervalo QT: 5,1 a 8,3%</p> <p>Tordade de Pointes: 1,4 a 5,4%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperlipidemia - Doença cardíaca grave - Uso de outros medicamentos que prolongam intervalo QT - História familiar de prolongamento de QT - História de Torsade de Pointes droga induzida
Tendinopatias	++	+++	+	Incidência de: 23% com Cipro 61% com Levo 9% com Moxi	<ul style="list-style-type: none"> - Idade avançada - Uso de concomitante de corticóides
Neuropsiquiátricos	+++	+	++	3,7%	<ul style="list-style-type: none"> - Idade avançada - Uso concomitante de antipsicóticos típicos
Aneurisma de aorta e ruptura/dissecção	+	+	+	1,1%	<ul style="list-style-type: none"> - Idade avançada - Aneurisma de aorta - Doença vascular aterosclerótica - Hipertensão - Síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos
Oculares	+	+	+	0,2%	

(*) Ocorrência foi observada nas formulações orais e injetáveis e menos frequentes nas formulações tópicas.

(**) Não há dados correlacionando duração da exposição com a ocorrência dos eventos adversos (ocorrência variando de um dia até meses).



Sendo assim, orientamos que os antibióticos da classe das **fluorquinolonas NÃO devem ser utilizados:**

- 1) No tratamento de infecções de menor gravidade ou autolimitadas; especialmente com as novas FQ em infecções do trato respiratório superior. Para estas infecções (sinusite, amigdalite, faringite, bronquite) preferir beta-lactâmicos. Levofloxacina e Moxifloxacina por terem ação sobre *S. pneumoniae* deverão ser restritas as infecções do trato respiratório inferior (pneumonias comunitárias) se paciente não possuir precauções (ver tabela).
- 2) No tratamento de infecções leves ou moderadamente graves (a não ser que os antimicrobianos de primeira escolha não possam ser utilizados). Para as infecções do trato urinário inferior (cistite) poderá ser prescrita FQ empírica por 3 dias se paciente não possuir precauções (ver tabela). Para infecções do trato urinário superior (pielonefrite) utilizar beta-lactâmicos (p. ex.: Ceftriaxona, Ampicilina/Sulbactam) e guiar com dados de cultura e antibiograma. Para casos de prostatite, a ciprofloxacina poderá ser utilizada se paciente não possuir precauções (ver tabela).
- 3) Como tratamento empírico de infecções intra-abdominais (utilizar preferencialmente Ceftriaxona ou Ampicilina/Sulbactam).
- 4) No tratamento de infecções de pele e tecidos moles (como erisipela, celulite), exceção feita ao pé-diabético.
- 5) Na prevenção da diarreia do viajante.
- 6) Na profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário inferior (preferir Nitrofurantoína ou Sulfametoxazol-trimetoprim).
- 7) Na profilaxia bacteriana de pacientes neutropênicos pós-quimioterapia.
- 8) Na erradicação do meningococo em orofaringe (Rifampicina é o medicamento de escolha nestes casos).
- 9) No tratamento de pacientes que já tiveram efeitos indesejáveis graves com antibióticos desta classe.

Situações onde as **fluorquinolonas PODEM ser utilizadas** se não houver as precauções descritas antes e avaliando risco x benefício:

- 1) Ofloxacina e Levofloxacina como esquema alternativo para o tratamento de tuberculose multirresistente.
- 2) Diarréia bacteriana acompanhada de bacteremia (salmonelose e shigelose).
- 3) Otite externa maligna e exacerbação de fibrose cística (ciprofloxacina por sua ação anti-*Pseudomonas*).
- 4) Na profilaxia cirúrgica de cirurgias urológicas e biópsia prostática conforme padronizado pelo GE-CIH e Serviço de Urologia do HSPE respeitando-se a duração da profilaxia.
- 5) No tratamento de osteomielite por MSSA (*S. aureus* sensível a oxacilina) em combinação com rifampicina.

OBSERVAÇÕES:

- Antes de prescrever FQ avaliar risco x benefício e investigar na anamnese: a história das comorbidades previamente descritas e o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, corticoides e antipsicóticos.
- Informar todos os pacientes sobre os riscos potenciais e orientar quanto aos sintomas dos eventos adversos.



SECRETARIA DE GOVERNO

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
HSPE - Hospital do Servidor Público Estadual

Avenida Ibirapuera, 981 - Vila Clementino - CEP: 04029-000 - Tel: 4573-8000

Referências:

- 1) Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, Matok I. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf* 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s40264-018-0751-2.
- 2) Arabyat RM, Raisch DW, McKoy JM, Bennett CL. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(11):1653-60.
- 3) Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, Wojciechowski A, Ruh C, Bednarczyk E, Conway E, Ott M. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 2018 May - Jun;59(3):259-266.
- 4) Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015 Nov;175(11):1839-47
- 5) Molnar DM, Kremzner ME. Fluoroquinolones: A hot topic for pharmacists and the Food and Drug Administration's Division of Drug Information. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2019 Jan - Feb;59(1):13-16
- 6) EMA/413844/2018 Agência Europeia de Medicamentos. Síntese da audição pública da EMA sobre os antibióticos quinolonas e fluoroquinolonas realizada a 13 de junho de 2018.