

QUINOLONAS ¹ (Quinolones)

Luiz Carlos Ferreira de Andrade ²

RESUMO

O autor apresenta um estudo de revisão sobre as quinolonas em uso no Brasil, analisando desde a sua expressão química até aspectos farmacocinéticos, bem como espectro de ação, indicações terapêuticas, efeitos colaterais e interações medicamentosas. Ressalta a importância deste grupo de drogas como o maior avanço na quimioterapia antimicrobiana neste final de século.

Unitermos: quinolonas, fluorquinolonas, farmacologia.

¹ Disciplina/ Serviço de Nefrologia- FM/HU-UFJF

² Professor Adjunto da disciplina de Nefrologia da UFJF

INTRODUÇÃO

A primeira quinolona, o ácido nalidíxico, foi descoberta acidentalmente no início dos anos sessenta, como um subproduto no processo de purificação da cloroquina, uma droga antimalárica clássica. O ácido nalidíxico e seus derivados apresentaram um estreito espectro antibacteriano com atividade principalmente contra bactérias gram negativas, baixa penetrabilidade tecidual, um grau significante de cardiotoxicidade quando usados em doses altas e uma alta frequência de resistência bacteriana espontânea. Por isso, o uso do ácido nalidíxico foi limitado à terapêutica das infecções do trato urinário (ITU) e, atualmente, muito pouco usado (Suh e Lorber, 1995).

As novas fluorquinolonas diferem de seus predecessores pelo largo espectro antibacteriano, incluindo germes aeróbicos gram negativos e positivos, com alta bioviabilidade oral, extensiva penetração tecidual, baixa ligação às proteínas plasmáticas e eliminação com longa meia vida (Von Rosenstiel e Adam, 1994).

O objetivo deste trabalho é rever as características das principais quinolonas existentes no Brasil e de modo especial as fluorquinolonas.

ESTRUTURA E MECANISMOS DE AÇÃO

As quinolonas são agentes antimicrobianos sintetizados a partir da molécula do ácido nalidíxico. A estrutura básica está representada na figura 1. O núcleo principal (área C) é um composto aromático heterocíclico com 8 carbonos, 1,8-naftiridina. Com a introdução de uma cetona na posição 4, obtém-se a molécula de 4-quinolona; a adição de um átomo de flúor na posição 6 (área A), obtém-se uma molécula de fluorquinolona, apresentando melhor espectro antimicrobiano contra germes aeróbicos gram negativos e positivos; a inclusão de um grupo alquil ou aril na posição 1 e piperazinil na posição 7 (área B), obtém-se moléculas mais complexas, com maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (23).

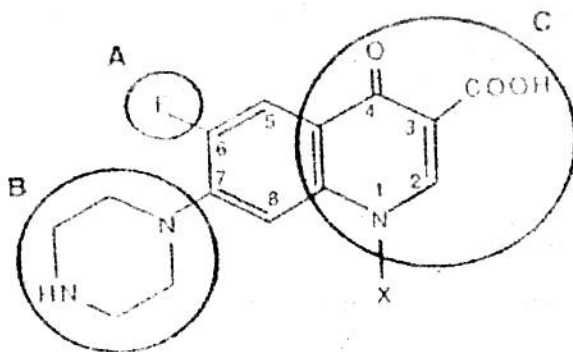


Fig. 1 - A estrutura básica das fluorquinolonas²³

Já foram descritos mais de 5000 análogos, obtidos através de profundas modificações na estrutura química principal da quinolona. O grupo mais promissor terapeuticamente é conhecido como novas quinolonas ou fluorquinolonas, apresentando melhor espectro antimicrobiano, parâmetros farmacocinéticos favoráveis, tais como absorção oral, melhor penetração tecidual, baixa toxicidade e reduzida resistência bacteriana (7).

A atividade antibacteriana das quinolonas é causada pela inibição da enzima girase ou topoisomerase II bacteriana, a qual é responsável pela síntese e forma enovelada da molécula do ácido desoxiribonucléico(DNA) dupla hélice da bactéria, tornando-a compacta e biologicamente ativa. Esta enzima é essencial para a sobrevivência de toda bactéria. A enzima consiste de 4 subunidades (2A e 2B), onde as subunidades A acredita-se serem responsáveis pela forma e distribuição dos degraus da estrutura molecular do DNA e as subunidades B pelo seu aspecto enovelado. As quinolonas parecem afetar todas as subunidades A e B da enzima girase bacteriana (1). A inibição da girase DNA bacteriana leva à síntese descontrolada de ácido ribonucléico(RNA) mensageiro e outras proteínas, filamentação extensa e formação vacuolar, degradação do DNA cromossomal por exonucleases, resultando um mecanismo bactericida (23, 24, 26,27).

ESPECTRO DE AÇÃO

As fluorquinolonas têm excelente espectro de ação, principalmente para germes aeróbicos gram positivos e negativos. Na tabela 1 estão citados os principais germes e as suas respectivas susceptibilidades às fluorquinolonas.

Observa-se que na listagem dos germes suscetíveis encontram-se germes de grande patogenicidade, como os gêneros *Pseudomonas*, *Estafilococcus* e a família das *Enterobacteriaceas*. São menos ativas contra os gêneros *Streptococcus* e *Enterococcus*. São inativas contra bactérias anaeróbicas.

O ciprofloxacina e o ofloxacina são moderadamente ativos contra o gênero *Mycobacterium*, particularmente a espécie *tuberculosis*. Também são ativos contra *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma urealyticum* (8, 10, 16, 23, 25).

Tab. 1 - Espectro Antibacteriano das Fluorquinolonas

Germes Suscetíveis	Variável Susceptibilidade	Espécies Resistentes:
Escherichia coli	Streptococcus piogenes	• Cocos anaeróbicos • Clostrídium sp Bacterioides sp
Klebsiella pneumoniae	Streptococo Hemolítico: Grupos B, C, Fg	

Germes	Variável	Espécies
Susceptíveis	Susceptibilidade	Resistentes:
Enterobacter sp	S. pneumoniae	
Citrobacter sp	Enterococo fecalis	
Serratia marcescens		
Shigella sp		
Aeromonas sp		
Yersinia sp		
Proteus sp		
P. aeruginosa		
S. aureus		
S. epidermidis		
Hemofilos sp		
Neisseria sp		
Branhamella catar- ralis		
Campilobacter sp		

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

As principais quinolonas em uso no Brasil estão na tabela 2. Estão para serem lançados o Fleroxacin, Sparfloxacin, Levofloxacin, Tosufloxacin entre outros (21).

As fluorquinolonas estão disponíveis para uso oral, pois são absorvidas facilmente no duodeno, com excelente bioviabilidade: norfloxacin (30-50%); ciprofloxacina (70-85%); ofloxacina (>95%) e lomefloxacina (80%). A vida média plasmática é longa de 3,5 a 11,2 horas e por isso podem ser administradas em duas tomadas diárias e o lome-

floxacin é possível de ser administrado uma vez ao dia (23). Recomenda-se que sejam dadas dentro da primeira ou segunda hora após a ingestão de alimentos e 2-4 horas após a ingestão de antiácidos e/ou preparações, contendo cálcio, ferro e zinco. As doses diárias orais recomendadas seriam: ciprofloxacina (250-1500mg); ofloxacina (200-800mg); pefloxacina (200-800mg), norfloxacina (800mg) e lomefloxacina (200-400mg) (24).

Tab. 2 - Quinolonas em uso no Brasil

Drogas	Medicamentos
1. Ácido nalidixico	Naluril (500 mg) Wintomylon (500 mg)
2. Ácido oxolínico	Urilin (750 mg)
3. Ácido pipemídico	Balurool (400 mg) Pijnan (400 mg) Pipurool (200 e 400 mg) Uroxane (400 mg)
4. Rosaxacin (acrosaxacin)	Eradacil (150 ml)
5. Ciprofloxacina	Ciflox (250 e 500 mg) Cipro (250 e 500 mg)* Cloridrato de ciprofloxacina (250, 500 e 750 mg) Procin (250 e 500 mg)* Quinoflox (500 mg)
6. Lomefloxacina	Maxaquin (400 mg)
7. Norfloxacina	Floxacin (400 mg) Floxinol (400 mg) Noracin (400 mg) Quinoform (400 mg)

Drogas	Medicamentos
	Respexil (400 mg)
	Uritrat (400 mg)
	Uroflox (400 mg)
	Uroflex (400 mg)
8 Ofloxacina	Floxstat (200 e 400 mg)
	Ofloxan (200 mg)
9. Pefloxacina	Peflacin (400 mg)*

As drogas de 1 a 4 correspondem às quinolonas originais e de 5 a 9 às fluorquinolonas.

*Também apresentação para uso parenteral (Ref. Def. 96/97)

As fluorquinolonas administradas parenteralmente deverão ser diluídas para infusões endovenosas lentas (60 minutos), usando vaso de bom calibre no intuito de diminuir o desconforto e reduzir a irritação venosa. A dose endovenosa recomendada corresponde a 80% daquela usada oralmente. Em crianças e adolescentes em crescimento, a quinolona indicada é o ciprofloxacina 7,5-15 mg/kg/dia e a dose endovenosa 5-10 mg/kg/dia, dividida em duas administrações ao dia (22).

A determinação da dose exata e ótima para qualquer paciente deve ser levado em conta a natureza e a intensidade da infecção, a suscetibilidade do agente etiológico, a integridade dos mecanismos de defesa e a avaliação da função renal e hepática do paciente.

Os volumes de distribuição das fluorquinolonas são maiores do que a água total do organismo, indicando uma boa penetração em vários tecidos e órgãos, obtendo-se níveis superiores àqueles plasmáticos no rim, próstata, fígado e pulmões; obtendo-se níveis inferiores àqueles

plasmáticos na saliva, secreções brônquicas e líquido prostático. Obtem-se ainda concentrações elevadas das quinolonas, superiores às concentrações inibitórias mínimas dos germes mais freqüentes na urina, fezes e bile. Especialmente, com o ciprofloxacina e ofloxacina são obtidas boas concentrações no líquido e tecido ósseo (18, 27).

As fluorquinolonas relativamente apresentam uma baixa ligação protéica plasmática (14-35%). São eliminadas predominantemente pela função renal, filtração glomerular e secreção tubular e rotas não renais, tais como o metabolismo hepático e o trânsito intestinal. Em caso de insuficiência renal, o ajuste da dose é necessário quando a depuração da creatinina endógena for menor do que 50 ml/min. Também deverá ser revista a dose, principalmente para o ciprofloxacina e ofloxacina quando houver disfunção hepática e nos pacientes idosos, sugere-se 50% da dose habitual (27).

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As quinolonas apresentam propriedades farmacológicas extremamente favoráveis ao uso terapêutico, acrescido da baixa freqüência de efeitos colaterais e por estas razões elas são indicadas em diversas situações clínicas, citadas na tabela 3.

Tab. 3 - Indicações Terapêuticas

-
1. Infecções do Trato Urinário
 2. Prostatite bacteriana
 3. Doenças sexualmente transmissíveis
 4. Infecções gastrointestinais
 5. Infecções do trato respiratório
 6. Infecções dos ossos e articulações
 7. Infecções da pele e anexos
 8. Profilaxia nos pacientes neutropênicos
 9. Infecções ginecológicas
 10. Infecções do sistema Nervoso Central
 11. Outros estados infecciosos
-

1. Infecções do trato urinário (ITU)

As fluorquinolonas são agentes terapêuticos excelentes para todos os tipos de ITU. Na ITU não complicada são utilizados: norfloxacina (200-400mg); ciprofloxacina (100-250mg); ofloxacina (100-200mg) ou lomefloxacina (400mg), administrados duas vezes ao dia por 3 a 7 dias, obtendo-se taxas de cura de 92-100% (2, 4). O uso de dose única ainda carece de maiores observações, porém a maioria dos autores afirmam ser de eficácia menor do que o esquema anterior (17). A pielonefrite aguda não complicada deverá ser tratada por 7 a 14 dias.

Em pielonefrites agudas complicadas, a taxa de cura obtida é de 80-100%. Nos casos de quimioprofilaxia (dose menor noturna por 4-6 meses), a droga mais estudada é o norfloxacina (200mg), mostrando a melhor eficácia (13, 20).

A resistência bacteriana demonstrada pelas quinolonas nas ITUs é baixa (1,7-2,9%), mas é mais alta nos pacientes com ITUs complicadas, causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* (23).

2. Prostatite bacteriana

As fluorquinolonas parecem ser tão eficazes ou superiores aos agentes terapêuticos convencionais para a prostatite bacteriana, tendo sido testadas: norfloxacin (800mg), ciprofloxacina (1g) ou ofloxacina (200-600mg) por 4 a 12 semanas, com 92% de eficácia. Entretanto, novos estudos controlados são necessários para definir o melhor esquema terapêutico (1, 25).

3. Doenças sexualmente transmissíveis

As fluoroquinolonas são extremamente ativas em dose única contra *Neisseria gonorrhoea* e *Hemophilus ducreyi*, causadores de uretrites, proctites, faringites e cervicites não complicadas, nas seguintes dosagens: norfloxacin (800mg), ciprofloxacina (100-500mg), ofloxacina (200-600mg) e lomefloxacina (400mg). As taxas de erradicação variam de 94 a 100% (23).

Para as infecções por *Chlamydia*, nenhuma das fluorquinolonas foram capazes de erradicá-las eficazmente com doses únicas. A ofloxa-

cina por 5-10 dias foi aquela que apresentou resultados mais promissores (6,19).

4. Infecções gastrointestinais (IGI)

As quinolonas apresentam excelentes resultados contra os seguintes agentes bacterianos nas IGI: *Escherichia coli*, *Aeromonas*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Vibrio* e *Yersinia* (23).

Na prevenção da diarreia do viajante, utiliza-se a dose única de norfloxacin (400mg), ciprofloxacina (500mg), ofloxacina (300mg), observando-se taxa de proteção de 80-90%.

Na disenteria bacilar utiliza-se ciprofloxacina (500mg 2x/dia/3dias); na disenteria por *Shigella* prescreve-se dose única de norfloxacin (800mg).

A febre tifóide tem sido debelada com ciprofloxacina (500mg 2x/dia/10-14 dias), com resultados superiores àqueles obtidos com sulfatrimetoprim e tão eficazes ou melhores do que o cloranfenicol. Atualmente, ainda são poucos os estudos com as quinolonas nas IGI por *Helicobacter pylori* (7, 11, 15, 16, 23).

5. Infecções do trato respiratório

Nas exacerbações agudas das bronquites crônicas, as quinolonas não seriam as drogas de primeira linha e sim reservadas para aqueles pacientes incapazes de tolerar a terapêutica convencional ou infectados por organismos droga-resistentes (3).

Na pneumonia adquirida na comunidade, também as atuais quinolonas não devem ser consideradas a terapêutica de escolha pelos resultados até agora descritos (8).

Nas exacerbações agudas pulmonares da fibrose cística, o ciprofloxacina e o ofloxacina orais são agentes terapêuticos úteis, evitando maior período de hospitalização e a terapêutica antimicrobiana parenteral (9).

A pneumonia hospitalar, causada por germes gram negativos ou *Staphylococcus aureus* podem ser tratadas com ciprofloxacina (400mg cada 8 horas, oral ou parenteral) e no caso da infecção ser provocada por *Pseudomonas aeruginosa*, associar sempre um aminoglicosídeo (23).

Nos casos de bacilo da tuberculose, a resposta à quinolona é parcial e os melhores resultados são com o pefloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina (21).

6. Infecções dos ossos e articulações

Atualmente, as fluorquinolonas orais são as drogas mais eficazes no tratamento da osteomielite, particularmente a forma crônica. Aquelas causadas por *P. aeruginosa* ou *S. aureus* devem ser observadas atentamente quanto a possibilidade de resistência adquirida à droga. No caso de osteomielite por *S. aureus*, associar rifampicina. Nas artrites sépticas, os resultados ainda são insuficientes (7, 8, 25).

7. Infecções da pele e anexos

As fluorquinolonas são drogas eficazes no tratamento destas infecções, principalmente aquelas causadas por germes gram negativos ou flora mista. Os resultados são limitados quando o agente etiológico for germes gram positivos. Por isso, sugere-se associação com outros antimicrobianos quando não isolado o agente (5, 24).

8. Profilaxia no paciente neutropênico

Pacientes com severa neutropenia (<500 leucócitos/mm³) são altamente suscetíveis à sepsis bacteriana e quando causadas por germes gram negativos, originários da própria flora bacteriana, as quinolonas apresentam forte atividade bactericida, principalmente o ciprofloxacina (300mg) e ofloxacina (300mg 2x/dia). Não apresentam atividade biológica significativa quando os germes são anaeróbios ou o *Pneumocystis carinii* (12, 23).

9. Infecções ginecológicas

As novas fluorquinolonas penetram bem os tecidos genitais, como vagina, útero, trompas e ovários, tornando úteis para o tratamento da doença inflamatória pélvica. O ciprofloxacina associado ao metronidazole é um esquema terapêutico que tem dado excelentes resultados (23, 24).

10. Infecções do sistema nervoso

As fluorquinolonas parecem penetrar bem o tecido encefálico e liquor. O pefloxacina é a droga com melhores resultados nas meningoencefalites causadas por germes aeróbicos gram negativos (24, 25).

Doses únicas de ciprofloxacina (750mg) e ofloxacina (400mg) têm sido eficazes na profilaxia da *Neisseria meningitidis*, em torno de 97,2-100% (23).

11. Outros estados infecciosos

Monoterapia com ciprofloxacina (500-750mg 2 a 3x/dia, por 8-12 semanas) tem sido eficaz na infecção por *Brucella melitensis* (23, 24).

Na otite externa maligna do paciente diabético causada pela *P. aeruginosa*, o ciprofloxacina (1,5-2,25g/dia por 6 semanas) sozinho ou

combinado à rifampicina tem curado esta patologia em 90% dos casos (7).

Nos casos de endocardite bacteriana, embora os resultados sejam limitados, aquelas causadas por *S. aureus*, tratadas com ciprofloxacina parenteral (300mg 2x/dia por uma semana) ou oral (750mg 2x/dia por três semanas), associado à rifampicina tem apresentado resultados encorajadores. Entretanto, quando a endocardite é causada por *P. aeruginosa* os resultados são muito pobres (23).

EFETOS COLATERAIS

As fluorquinolonas são geralmente bem toleradas e a incidência de efeitos colaterais é comparável ou menor do que outros antimicrobianos. Não apresenta toxicidade órgão-específica e aqueles efeitos indesejáveis mais importantes estão sumarizados na tabela 4.

Tab. 4 - Reações adversas relacionadas à terapêutica com fluorquinolonas

Efeitos colaterais clínicos	Incidência (%)	Efeitos adversos laboratoriais	Incid. (%)
Gastrointestinais	2-16	Hepatobiliar	2-3
Sistema nervoso central	1-7	Renal / urinário	1-2
Pele / hipersensibilidade	0,2-3	Hematop. / linfático	0,1-1
Infusão / (trombo) flebites	4-12		

Cardiovascular	2-16	Química plasmática	0,1-1
----------------	------	--------------------	-------

As fluorquinolonas são ainda contra indicadas na mulher gestante e pacientes pediátricos por causa dos achados experimentais, obtidos em animais (cão, rato, coelho), tratados com altas doses de norfloxacin, ciprofloxacina e ofloxacin, causando perdas fetais e erosões de cartilagens em animais jovens (24).

Outros efeitos adversos observados têm sido relatados: delirium, psicoses agudas, anafilaxias, meningites eosinofílicas e baixo limiar convulsivo em epiléticos, traumatismo cranioencefálico e acidente vascular encefálico (23, 25).

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

As fluorquinolonas interagem com múltiplas drogas, reduzindo a absorção duodenal, diminuindo a eficácia terapêutica e aumentando conseqüentemente, os níveis plasmáticos e os efeitos colaterais das drogas interagentes, como está demonstrado na tabela 5. Por isso, é de fundamental importância conhecer esta série de interações farmacológicas para melhor saber usar as quinolonas (14, 16).

Tab. 5 - Efeitos resultantes de interações farmacológicas: quinolona / droga

Efeitos	Drogas Associadas
1. Diminuição da bioviabilidade da quinolona	Antiácidos Bismuto

2. Aumento das concentrações plasmáticas da quinolona	Ferro / multivitaminas Probenecid
3. Aumento das concentrações plasmáticas da droga associada	Caféina Digoxina Opiáceos Fenazona (antipirina) Teofilina Warfarin
4. Risco de neuroestimulação(convulsões)	Fenbufen (NSAIDS)*

* NSAIDs - Drogas antiinflamatórias não hormonais

CONCLUSÕES

As fluorquinolonas representam o maior avanço na quimioterapia antimicrobiana neste final de século. Apresentam largo espectro de ação, abrangendo a flora aeróbica gram positiva e negativa e por isso, com comprovada indicação terapêutica em ITUs complicadas, osteomielites por gram negativo, gastroenterites bacterianas, como a diarreia do viajante e febre tifóide, infecções gonocócicas não complicadas e na profilaxia de infecções bacterianas do paciente neutropênico. Estes agentes têm a vantagem da administração oral, propriedades farmacológicas favoráveis, baixa toxicidade e devem ser usados com cautelas para evitar resistência bacteriana precoce.

SUMMARY

The author presents a review on the use of quinolones in Brasil analysing their chemical expression and pharmacokinetic aspect, as well as their range of action, therapeutic indications, side effects and pharmacological interations. He stresses the importance of this group of drugs as major advance in antimicrobial therapy of the end of the century.

Key words: quinolones, fluoroquinolones, pharmacology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ANDRIOLE, VT. Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections. **Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** v.10, n. 4, p. 342-350,1991.

- 2- BAILEY, RR. Quinolones in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Internat. J. Antimicrob. Agents* v. 2, n. 1, p. 19-28, 1992.
- 3- CARBON, C. Quinolones in the treatment of lower respiratory tract infections in adult patients. *Drugs* v.45, suppl. 3, p. 91-97, 1993.
- 4- DUBOIS, J. e ST. PIERRE, C. Antibacterial activity of lomefloxacin against urinary tract, gastrointestinal tract and respiratory tract. *Pathogen. Curr. the Res.* v. 45, n. 6, p. 1000-1005, 1989.
- 5- GENTRY, LO. Therapy with newer oral β -lactam and quinolone agents for infections of the skin and skin structures: a rewwiew. *Clin. Infect. Dis.* v.14, n. 1, p. 285-297, 1992.
- 6- HAMMERSCHLAG, MR.; HYMAN, CL.; ROBLIN, PM. *In vitro* activities of five quinolones against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* v.36, 3, p. 682-683, 1992.
- 7- HOOPER, DC. e WOLFSON, JS. Fluorquinolones antimicrobial agents. *N. Engl. J. Med.* v. 324, n. 6, p. 384-394, 1991.
- 8- JUST, PM. Overview of the fluorquinolone antibiotics. *Pharmacother.* v. 13, suppl. 2, p. S5-S17, 1993.
- 9- LEBEL, M. Fluorquinolones in the treatment of cystic fibrosis: a critical appraisal. *Eur. J. Clin. Microbiol. and Infect. Dis.* v. 10, n. 4, p. 316-324, 1991.
- 10- LEYSEN, DC.; HAEMERS, A.; PATTYN, SR. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob. Agents and Chemother.* v. 33, n.1, p. 1-5, 1989.
- 11- LIGHTFOOT, MF.; AHMED, F.; COWDEN, J. Management of institutional outbreaks of salmonellas gastroenteritis. *J. Antimicrob. Chemother.* 26, suppl. F, p. 37-46, 1990.
- 12- MAICHE, AG. Use of quinolones in the immunocompromised host. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* v. 10, n. 4, p. 361-367, 1991.
- 13- NABER, KG. Lomefloxacin versus norfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Internat. J. Antimicrob. Agents* v. 2, n. 1, p. 33-38, 1992.

- 14- NEU, HC. Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* v. 10, n. 4, p. 255-261, 1991.
- 15- PITHIE, AD.; WOOD, MJ. Treatment of typhoid fever and infectious diarrhoea with ciprofloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* v. 26, suppl. F, p. 47-53, 1990.
- 16- RADANDT, JM.; MARCHBANKS, CR.; DUDLEY, MN. Interactions of fluorquinolones: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin. Infect. Dis.* v. 14, n. 1, p. 272-284, 1992.
- 17- RIZK, E. A worldwide clinical overview of lomefloxacin, a once-daily fluorquinolone. *Internat. J. Antimicrob. Agents* v. 2, n. 1, p. 67-78, 1992.
- 18- ROBSON, RA. Quinolone pharmacokinetics. *Internat. J. Antimicrob. Agents* v. 2, n. 1, p. 3-10, 1992.
- 19- RONALD, AR.; PEELING, RW. Chlamydial infections and the quinolones. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* v. 10, n. 4, p. 351-354, 1991.
- 20- SAVITSKAYA, KJ.; TRAPEZNIKOVA, MF.; NASONOV, VN. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated or recurrent UTI. *Drugs* v. 45, suppl. 3, p. 341-342, 1993.
- 21- STAHL, JP. Nouvelles quinolones, nouvelles indications. *La Presse Med.* v. 22, n. 36, p. 1807-1809, 1993.
- 22- STATHLMANN, R.; FÖRSTER, C.; VAN SICKLE, D. Quinolones in children. Are concerns over arthropathy justified? *Drug Saf.* v. 9, n. 6, p. 397-403, 1993.
- 23- SUH, B. e LORBER, B. Quinolones. *Clin. N. Amer.* v. 79, n. 4, p. 869-894, 1995.
- 24- VON RONSENSTIEL, N. e ADAM, D. Quinolone antibacterials- An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* v. 47, n. 6, p. 872-901, 1994.

- 25- WALKER, RC. e WRIGHT, AJ. The fluorquinolones. **Mayo Clin. Proc.** v. 66, p. 1249-59, 1991.
- 26- WOLFSON, JS e HOOPER, DC. Overview of fluorquinolone safety. **Amer. J. Med.** v. 91, suppl 6A, p. S153-S161, 1991.
- 27- WOLFSON, JS e HOOPER, DC. Pharmacokinetics of quinolones: newer aspects. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** v. 10, n. 4, p. 274-276, 1991.

Endereço para correspondência: Rua Padre Vieira, 33- São Mateus
Cep: 036025-070 Juiz de Fora- MG.