

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA ASSOCIAÇÃO DAS SULFAS E TRIMETOPRIM

LÉO, Vivian Fazolaro

CAMPOS, Daniele Ferrari

DABUS, Daniela Marques Maciel

LIMA, Gabriela Silva

TRENTIN, Thays de Campos

NEGRI, Daísa De

Acadêmicos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/ ACEG

PEREIRA, Daniela Mello

Docentes da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/ ACEG

RESUMO

A descoberta do trimetoprim representou um grande desenvolvimento na quimioterapia, pois esta substância, associada à sulfa, proporcionou a possibilidade de cura para diversas infecções que já não eram mais debeladas com o uso isolado deste quimioterápico. Este fármaco pode ser usado isoladamente, entretanto a associação com as sulfas é muito mais vantajosa já que, quando se associa estes quimioterápicos, há efeito sinérgico, pois as sulfas e o trimetoprim atuam em etapas diferentes na formação do ácido tetraidrofólico.

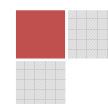
Palavras chave: ácido tetraidrofólico, sulfas, trimetoprim.

Tema central: Medicina Veterinária

ABSTRACT

The discovery of trimethoprim representou a great development in chemotherapy, as this substance, coupled with sulfa, provided a possibility of cure of various infections that were no longer more debeladas with the use of chemotherapy alone. This drug can be used alone, however the association with the sulfas is much more advantageous because, when combining these chemotherapy, there are synergistic effect, as sulfas and trimethoprim act in different stages in the formation of tetrahydrofolic acid.

Key word: sulfa, tetrahydrofolic acid, trimethoprim



1. INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta as sulfas encontraram várias aplicações. Antes da descoberta da penicilina e de outros antibióticos, as sulfas constituíam o baluarte da quimioterapia antibacteriana. As sulfonamidas são ainda largamente usadas no tratamento de doenças causadas por bactérias sulfonamido-sensíveis e como aditivos de alimentos animais.

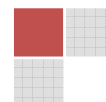
Woods verificou que a sulfonamida era estruturalmente similar ao ácido p-aminobenzóico (PABA) e sugeriu que a sulfa competiria com o PABA por um local enzimático crítico. A inibição do crescimento bacteriano resulta da atividade reduzida da enzima ligada a sulfonamida.

O trimetoprim representou um grande desenvolvimento na quimioterapia, pois esta substância associada à sulfa, proporcionou a possibilidade de cura para diversas infecções do sistema respiratório digestivo e urinário, que já não eram mais debeladas como uso isolado deste quimioterápico.

2. CONTEÚDO

A Sulfonamida, amida do ácido sulfanílico (ácido p-aminobenzenosulfônico) e seus derivados são comumente conhecidos como sulfonamidas ou sulfas (JONES et al.,1983).

As sulfas são divididas em cinco tipos: sulfas de rápida absorção e excreção (sulfatiazol, sulfadiazina), sulfas de rápida absorção e excreção lenta (sulfametoxazol), sulfas de rápida absorção e excreção lenta com ação prolongada (sulfadimetoxina), sulfas de absorção rápida e excreção muito lenta e ação muito prolongada (sulfadoxina), sulfas não absorvíveis via oral (sulfaguanidina) e sulfas de uso tópico (ANDRADE, 2002).



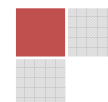
Experimentos *in vitro* demonstraram que as sulfonamidas exercem efeitos bacteriostáticos e não bactericidas. Quando as culturas bacterianas cujo crescimento tenha sido inibido pelas sulfas são transferidas para um meio sem sulfonamidas, a divisão bacteriana é reatada. A ação bacteriostática das sulfonamidas não é imediatamente observada quando os compostos são incorporados no meio de cultura que mantém as populações bacterianas sensíveis (JONES, 1983).

As bactérias sulfonamido-sensíveis são capazes de utilizar uma fonte pré-formada de ácido fólico. As bactérias que requerem ácido fólico para o crescimento ou que podem utilizar o ácido fólico pré-formado são resistentes aos efeitos antibacterianos das sulfonamidas (SMITH, 1993).

O ácido fólico pré-formado constitui, para as células animais, substâncias de necessidade absoluta. A falta de síntese de ácido fólico no hospedeiro animal pode explicar o sucesso terapêutico obtido com as sulfonamidas porque as drogas inibem seletivamente a síntese bacteriana do ácido fólico sem provocar efeitos concomitantes nos tecidos do hospedeiro (JONES et al., 1983).

As sulfas são ativas frente a bacilos Gram-negativos entéricos, cocos aeróbicos Gram-positivos, clamídias, *Toxoplasma* e outros coccídios. São drogas alternativas para o tratamento da pneumocistose e infecções causados por Gram-negativos não fermentadores. *Fusobacterium*, *Clostridium perfringens* e actinomicetos são na maioria sensíveis. O efeito das sulfas é potencializado pelo trimetoprim (ANDRADE, 2002).

O trimetoprim, uma diaminopirimidina, é um análogo estrutural do ácido diidrofólico e atua inibindo a enzima diidrofolato redutase, responsável pela transformação do ácido diidrofólico em ácido tetraidrofólico. A diidrofolato redutase está presente tanto nos mamíferos como nas bactérias; entretanto a afinidade do trimetoprim pela enzima bacteriana é de aproximadamente 20 a 60 mil vezes maior do que pela dos mamíferos. Portanto, o trimetoprim é um quimioterápico bastante seguro. De fato, estudos conduzidos com cães, gatos e animais de criação mostraram que a administração de doses 5 a 10



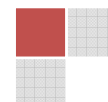
vezes maiores do que a recomendada não produziu nenhum tipo de efeito tóxico nestes animais (SPINOSA, 2002).

O trimetoprim pode ser usado isoladamente, entretanto, a associação com sulfas é muito mais vantajosa, pois possui amplo espectro de ação, atuando em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Outra vantagem desta associação é a menor incidência de resistência bacteriana; além disso ao contrário do uso isolado de qualquer um desses quimioterápicos, a associação de sulfa e trimetoprim possui efeito bactericida (CORDEIRO et al., 2008).

Comumente, encontra-se a associação de trimetoprim com sulfametoxazol, sendo denominado dicotrimazol (Bactrim ®); associa-se também o trimetoprim com a sulfadiazina (Tribissem ®) ou com a sulfadoxina, sendo estas combinações as mais utilizadas em medicina veterinária, uma vez que ambas as sulfas possuem características farmacocinéticas mais similares às do trimetoprim na maioria das espécies de animais domésticos, que aquela apresentada pelo sulfametoxazol (SPINOSA, 2002).

As sulfas são, na maioria das vezes, absorvidas via oral atingem concentrações terapêuticas em quase todos os tecidos corpóreos, pois são muito lipossolúveis. Ligam-se a proteínas plasmáticas de forma variável. No sistema nervoso central, a concentração do fármaco depende do tipo de sulfa. As sulfas são metabolizadas no fígado e excretadas na forma íntegra ou metabolizadas pelos rins. Não atuam em locais ricos em ácido p-aminobenzóico (PABA) como as infecções piogênicas, ou tecidos necróticos contendo sangue (ANDRADE, 2002).

A associação é rápida e completamente absorvida por via oral (biodisponibilidade de 90-100%), atingindo picos plasmáticos em aproximadamente 1 (trimetoprim) e 4 horas (sulfametoxazol). Após administração intravenosa, atinge picos em 1 (trimetoprim) e 1,5 horas (sulfametoxazol). Doses usuais de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim, determinam picos de, respectivamente, 36,5-38,5 nanogramas/mL



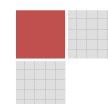
e 1,72-1,82 nanogramas/mL. Essas concentrações abrangem a membrana intracelular da maioria das bactérias (ROCHA, 2005).

Distribui-se amplamente, havendo altas concentrações em saliva, leite materno, tecido prostático, líquido seminal, tecido pulmonar inflamado e bile. Na próstata concentra-se duas a três vezes mais que no plasma. No líquido, atinge níveis correspondentes a 40% dos plasmáticos. O volume de distribuição é de 360 mL/kg para sulfametoxazol e 2,0 litros/kg para trimetoprim. A ligação a proteínas plasmáticas é de 44% para trimetoprim e 70% para sulfametoxazol. Metabolização hepática atinge 10-30% de trimetoprim e 20% de sulfa, gerando metabólitos inativos. A meia vida de eliminação é de 9 horas para sulfametoxazol e 6-17 horas para trimetoprim; ambos apresentam-se aumentados na insuficiência renal. Excreção renal é preponderante, tanto dos fármacos originais como de seus metabólitos. Na bile só ocorre a excreção dos primeiros (ROCHA, 2005).

A absorção de uma sulfonamida, isto é, a passagem da droga do seu local de administração para o sangue, é feita por difusão passiva. A taxa de absorção da droga solubilizada é influenciada por diversos fatores, inclusive o estado de ionização e lipofílico da droga, vascularização do local de absorção e magnitude de ligação da droga com o material existente no local de administração. O processo absorptivo e os fatores que influenciem a sua taxa devem ser considerados quando as sulfonamidas são administradas pelas vias oral, intramuscular, subcutânea ou intraperitoneal. Quando se administram as sulfonamidas por via intravenosa a dose total da droga é disponível para distribuição imediata no interior dos fluidos e tecidos do animal (SPINOSA, 2002).

Se os sinais clínicos forem atribuídos à coccidiose trata-se com um dos seguintes coccidiostáticos: sulfadimetoxina e trimetoprima-sulfa. (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

Quando se administra trimetoprim ou outros derivados de 2,4-diaminopiridina (DAP), por exemplo, o-metoprim com sulfonamidas, eles inibem a formação (sulfonamidas) e redução (DAP) do ácido fólico bacteriano. O bloqueio seqüencial realizado pela combinação das drogas



produz uma ação antibacteriana que é maior do que as atividades somadas dos compostos individuais. As combinações de sulfonamidas com os derivados DAP têm usos limitados, porém crescentes na terapêutica veterinária (JONES et al.,1983).

3. CONCLUSÃO

Esta revisão mostra de maneira clara e simples que a associação entre as sulfas com trimetoprim, tem um efeito muito mais vantajoso do que se utilizadas sozinhas, pois administrados isoladamente possuem efeito bacteriostáticos e com uso concomitante bactericidas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

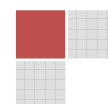
ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**, 2ª ed. cap. 3. p.23. ed. Rocca. São Paulo.

BIRCHARD, J., SHERDING, R. **Clínica de pequenos animais**, 1ª ed. cap 6. p. 785. ed. Rocca. São Paulo. 1998

CORDEIRO, G.A., ZAMORA, P.P., NAGATA, M. Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada. **Revista Química Nova**. v.31 n.2 São Paulo, 2008.

JONES, L. M., BOOTH, N. H., MCDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica veterinária**, 4ª ed. cap. 46.p. 644-655. ed. Guanabara. 1954.

ROCHA, S.O., **Associação do trimetoprim com sulfametoxazol**. Disponível em <<http://www.campinas.sp.gov.br/saude/vigilancia/Farmacologia/infecção>> Acesso em 16 de agosto de 2008.



SMITH, B.P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**, 1ª ed. p. 652.
ed. Manole, São Paulo, 1993.

SPINOSA, H.S. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 4ª ed. p.383.
ed. Guanabara koogan. Rio de Janeiro, 2006.

