



ARTIGO ORIGINAL

EFETIVIDADE DA TIGECICLINA EM PACIENTES ADMITIDOS NO HOSPITAL REGIONAL HANS DIETER SCHMIDT**EFFECTIVENESS OF TIGECYCLINE IN PATIENTS ADMITTED IN HANS DIETER SCHMIDT REGIONAL HOSPITAL**

Letícia de Rocco Fangueiro¹
Vitória Caroline Cardoso²
Alexandre Dull Fontoura³
João Vitor Bombarda⁴
Tarcísio Crocomo⁵

RESUMO

Desde a década de 90, algumas bactérias passaram a apresentar resistência aos antibióticos da classe tetraciclina. A partir disso, novos medicamentos, como a tigeciclina, vêm sendo estudados para combater micro-organismos resistentes. **Objetivo:** O presente estudo buscou avaliar a efetividade da tigeciclina, contribuir na qualificação das escolhas médicas e destacar a não banalização do medicamento, para se evitar novas resistências farmacológicas. **Metodologia:** Foi realizada a revisão literária da medicação e também uma análise retrospectiva transversal, a partir da observação de prontuários eletrônicos de pacientes que fizeram uso da tigeciclina no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, no período de 01 de julho de 2014 a 01 de julho de 2019. **Resultados:** Aproximadamente 64,63% dos pacientes evoluíram com necessidade de terapia adicional, recidiva dos sintomas ou óbito, após o uso da tigeciclina. As principais bactérias associadas à falha terapêutica foram *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e *Acinetobacter Baumannii*. **Discussão:** Dentre as hipóteses para o baixo desempenho da tigeciclina, incluem-se novos mecanismos de resistência à tigeciclina, baixa distribuição sérica da tigeciclina em infecções com alta carga bacteriana e uso tardio da medicação em casos graves. **Conclusão:** Mais pesquisas são necessárias para confirmar as hipóteses sugeridas no presente estudo. Dado o histórico das tetraciclina e suas resistências, o enfatiza-se o uso racional da tigeciclina, afim de proporcionar um tratamento mais seguro aos pacientes.

Descritores: Tigeciclina, Efetividade, Resistências farmacológicas

ABSTRACT

Since the 1990s, some bacteria have developed resistance to antibiotics of the tetracycline class. From this, new medications, such as tigecycline, are being studied to fight resistant microorganisms. **Objective:** The present study sought to evaluate the effectiveness of tigecycline, contribute to the

¹ Acadêmica de medicina – Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) - Joinville - SC, Brasil. E-mail: leticia-fangueiro@hotmail.com

² Acadêmica de medicina – Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) - Joinville - SC, Brasil. E-mail: vitoriacaroline.med@gmail.com

³ Acadêmica de medicina – Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) - Joinville - SC, Brasil. E-mail: xande_dull@hotmail.com

⁴ Acadêmica de medicina – Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) - Joinville - SC, Brasil. E-mail: bombarda_1903@hotmail.com

⁵ Médico Pediatra e Microbiologista Clínico - Joinville - SC, Brasil. E-mail: terocomo@gmail.com



qualification of medical choices and highlight the fact that the drug is not trivialized, in order to avoid new drug resistances. **Methodology:** A literature review of the medication was carried out, as well as a retrospective cross-sectional analysis, based on the observation of electronic medical records of patients who used tigecycline at the Hans Dieter Schmidt Regional Hospital, from July 1, 2014 to July 1, 2019. **Results:** Approximately 64.63% of patients evolved with the need for additional therapy, relapse of symptoms or death after the use of tigecycline. The main bacteria associated with therapeutic failure were *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) and *Acinetobacter Baumannii*. **Discussion:** Among the hypotheses for the poor performance of tigecycline, there are new mechanisms of resistance to tigecycline, low serum distribution of tigecycline in infections with high bacterial load and late use of medication in severe cases. **Conclusion:** More research are needed to confirm the hypotheses suggested in this study. Given the history of tetracyclines and their resistance, the rational use of tigecycline is emphasized, in order to provide a safer treatment for patients.

Keywords: Cesarean Section, Classification.

INTRODUÇÃO

A descoberta e o desenvolvimento dos antibióticos resultaram na grande redução das taxas de mortalidade por doenças bacterianas. As tetraciclina, por exemplo, estão em uma classe de antibióticos que possui diversas vantagens, tais como amplo espectro de ação, baixa toxicidade, baixo custo e facilidade de administração via oral. Dadas essas características, seu uso passou a ser indiscriminado e, a partir da década de 90, observaram-se mecanismos de resistência de algumas bactérias às tetraciclina descobertas entre 1950 e 1970. Tendo em vista a necessidade de opções terapêuticas contra microrganismos resistentes, foi desenvolvida a classe das glicilciclina, apresentando como primeiro antibiótico disponível a tigeciclina. Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou a utilização da tigeciclina através do “Food and Drug Administration”. No mesmo ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) registrou o medicamento pela resolução RE nº 23981,2.

O mecanismo de ação das tetraciclina consiste na sua ligação a um sítio da subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a ligação aminoacil-t-RNA ao sítio A do ribossomo e, por consequência, bloqueando a síntese proteica bacteriana. O mesmo mecanismo foi proposto à tigeciclina, porém com ligação cinco vezes mais forte ao ribossomo, apresentando boa ação bacteriostática em patógenos resistentes às tetraciclina³.

A tigeciclina, derivada da tetraciclina minociclina, é um antibiótico indicado para infecções de tecidos moles complicadas, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonia adquirida na comunidade⁴. É administrada via intravenosa, de forma lenta, durando entre 30 e 60 minutos, possuindo boa penetração nos tecidos ósseos, pulmonar, hepático e renal. Entretanto, devido à sua ampla distribuição tecidual, apresenta baixos níveis séricos, diminuindo a efetividade nos casos de bacteremia^{4,5}. Possui amplo espectro de ação, atingindo tanto bactérias gram positivas – tais como



Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* – quanto gram negativas – *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae* e grande parte das enterobactérias –, além de patógenos respiratórios atípicos (*Chlamidiae* spp, *Mycoplasma* spp) e anaeróbios (*Clostridium difficile*). Não apresenta eficácia contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* spp, *Morganella morganii* ou *Proteus* spp⁴. As contraindicações incluem hipersensibilidade, crianças menores de 18 anos e pneumonias hospitalares ou associadas à ventilação mecânica^{4,6}. Com relação aos efeitos colaterais, podem estar presentes náuseas, vômitos, anorexia, diarreias, fotossensibilidade e hepatotoxicidade⁴.

Uma metanálise com 10 estudos, publicada na “*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*”, foi realizada com o objetivo de analisar a eficácia da tigeciclina em pneumonias ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* MDR. Como resultado geral, a tigeciclina mostrou taxas de eficácia clínica semelhante à de grupos controle, enquanto as taxas de cura microbiológica foram menores que os esquemas de controle. Já em relação à mortalidade, não foi demonstrada diferença entre a tigeciclina e os grupos controle⁶.

Este artigo busca avaliar a efetividade da tigeciclina, a partir da revisão na literatura científica e da observação de seu uso no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS). Além disso, procura contribuir e qualificar as escolhas médicas no que tange ao uso de antibióticos, destacando a importância da não banalização desse medicamento, para que sua eficácia sobre as bactérias propostas seja mantida pelo máximo de tempo possível.

MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada nas plataformas Lilacs, Scielo, MedLine e PebMed, buscando atualizações do uso da tigeciclina e seus efeitos. Também foram utilizados os livros “*As Bases Farmacológicas da Terapêutica*”, 11^a edição, autoria de Goodman e Gilman, e o “*Guia de Utilização de Anti-Infeciosos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Hospitalares*”, 5^a edição, elaborado pelo Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas (FMUSP).

As informações foram obtidas por meio da análise de prontuários eletrônicos dos pacientes atendidos no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, no período de 01 de julho de 2014 a 01 de julho de 2019, com o auxílio da base de dados Micromed. Os dados foram armazenados no programa Microsoft Excel.



Os fatores considerados no estudo foram: idade do paciente, sexo, data de entrada no hospital, diagnóstico, tratamento inicial, desfecho do caso, bactéria detectada, resistência detectada, tratamento final e tempo de internação. Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes com prontuários incompletos; pacientes com hipersensibilidade e/ou resistência à tigeciclina; menores de 18 anos; pacientes com pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica; e aqueles tratados fora do período de 01 de julho de 2014 a 01 de julho de 2019.

ÉTICA

O presente artigo foi realizado respeitando as normas das Diretrizes para Pesquisa envolvendo seres humanos, constantes na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Por ser um estudo de característica retrospectiva e transversal, dispensou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Além disso, a coleta de dados teve início após a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto foi aprovado sob o número CAAE 26330919.0.0000.5366 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville/SC, Brasil.

RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 95 prontuários de pacientes que foram submetidos ao tratamento com tigeciclina, entre os anos de 2014 e 2019, no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt. Na sequência, foram excluídos do estudo os pacientes: menores de 18 anos, com prontuários incompletos, com pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica (VM), com hipersensibilidade à tigeciclina e os tratados fora do período entre 01 de julho de 2014 a 01 de julho de 2019, resultando então em 82 pacientes na amostra inicial. Após a filtragem, foram selecionados nos prontuários os seguintes dados: registro de atendimento (RA), sexo, idade, data de entrada no hospital, diagnóstico, tratamento inicial, desfecho do caso – referente às intercorrências, infecções hospitalares, uso de ventilação mecânica e progressão da doença –, bactéria detectada, resistência detectada aos antibióticos, tratamento final e tempo de internação. Os critérios considerados para falha terapêutica com tigeciclina foram definidos como: necessidade de outro antimicrobiano como tratamento final, não remissão dos sintomas ou evolução em óbito. Já os critérios considerados para eficácia do tratamento incluíram a resposta clínica – a partir da melhora dos sintomas e alta do episódio – e microbiológica – a partir da erradicação do patógeno e fim do tratamento.

No que diz respeito aos resultados, 31 pacientes (62%) entre os 50 pacientes que realizaram terapia final com tigeciclina ou combinado à tigeciclina evoluíram com sucesso no tratamento e



remissão dos sintomas. Enquanto os 19 pacientes restantes (38%), que realizaram terapia final com tigeciclina, não obtiveram resolução do quadro, com desfecho em óbito ou remissão do quadro clínico. Além disso, mais de $\frac{3}{4}$ desses pacientes necessitaram de um tempo de internação hospitalar maior ou igual a 30 dias.

É importante destacar que 34 (41,46%) dos 84 pacientes da amostra inicial realizaram terapia final alternativa, o que pode configurar falha do uso terapêutico com a tigeciclina. Desses 34 pacientes, 3 (8,82%) evoluíram com sucesso no tratamento e os outros 31 (91,17%) com falha terapêutica. Ou seja, também houve pouca efetividade com terapias posteriores à tigeciclina. Além disso, mais de 90% desses pacientes necessitaram de um tempo de internação hospitalar maior ou igual a 30 dias.

Quanto aos 6 pacientes inicialmente excluídos do estudo por serem diagnosticados com pneumonia ou terem sido associados à ventilação mecânica, apenas 1 (16,66%) evoluiu com sucesso terapêutico.

Em resumo, quando somados os pacientes que utilizaram terapia adicional após o uso de tigeciclina (34) aos pacientes que obtiveram falha na terapêutica final com tigeciclina (19), encontrou-se aproximadamente 64,63% de ineficácia após a utilização da tigeciclina. As principais bactérias identificadas nos casos foram *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e *Acinetobacter Baumannii*.

DISCUSSÃO

Observou-se que a efetividade da tigeciclina foi abaixo do esperado, visto que, de 84 pacientes, apenas 31 apresentaram remissão da infecção na terapia final com tigeciclina ou combinado à tigeciclina, correspondendo a um sucesso de 36,9%. Ressalta-se que os patógenos *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e *Acinetobacter baumannii* constituíram alguns dos fatores de mau prognóstico. Dentre as outras hipóteses, incluem-se novos mecanismos de resistência à tigeciclina, a baixa distribuição sérica da tigeciclina em infecções com alta carga bacteriana e o uso tardio da tigeciclina em casos graves.

A tigeciclina é um antimicrobiano amplamente utilizado por médicos quando se deparam com bactérias de difícil tratamento, devido à sua baixa taxa de resistência. Mas não houve sucesso nos estudos que buscaram comprovar a sua eficácia em comparação a outros antimicrobianos. Uma metanálise, incluindo 14 ensaios clínicos randomizados, compreendendo cerca de 7.400 pacientes, buscou avaliar a efetividade da tigeciclina quando comparada a antibióticos de controle; o resultado mostrou que a tigeciclina esteve associada a mais efeitos colaterais, como vômitos e náuseas⁷.



Um dos mecanismos de resistência à tigeciclina é a presença de bombas de efluxo, as quais são encontradas na membrana da bactéria e, a partir de um transporte ativo, carregam os antimicrobianos para fora do patógeno, conferindo resistência a diversas classes de antibióticos^{8,9}. O mecanismo de resistência do *Acinetobacter baumannii* não é completamente conhecido, no entanto se acredita que o principal modo de funcionamento inclui bombas de efluxo, em especial AdeABC, pertencente ao grupo Resistance Nodulation Division (RND). Este grupo é marcado pela presença da proteína RND, necessária para a formação de um canal contínuo que permite o fluxo de antibióticos para o meio extracelular das bactérias^{9,10}. Outro mecanismo de resistência bacteriana consiste na alteração da estrutura das purinas, seja em quantidade, forma, seletividade ou tamanho. As purinas são proteínas capazes de formar canais através da bicamada de fosfolípido bacteriana, permitindo a passagem dos medicamentos por difusão⁹.

A *Klebsiella pneumoniae* é um patógeno gram negativo, comumente encontrado no trato gastrointestinal e nasofaríngeo¹¹. Dentre as diferentes cepas, a KPC é a que apresenta resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, encontrando-se cada vez mais disseminada¹². Seu mecanismo de resistência ocorre devido à codificação cromossômica que modifica o alvo da tigeciclina na unidade ribossômica 30s e 16s. Além disso, a KPC está relacionada ao aumento da expressão do Ram A, um ativador de transcrição com ação de suprarregulação da bomba de efluxo AcrAB¹³. A presença do gene Tet A, o qual confere resistência às tetraciclinas, também foi encontrada nas KPC resistentes à tigeciclina, porém seu mecanismo de resistência ainda é desconhecido¹⁴.

Outras hipóteses para a baixa efetividade da tigeciclina, propostas por este artigo, são a incapacidade de atingir altos níveis séricos no organismo – o que dificulta o combate do antimicrobiano em locais com alta carga bacteriana –, e a possível implantação tardia do medicamento, levando em conta o mal estado geral do paciente.

CONCLUSÕES

Algumas hipóteses foram elaboradas na tentativa de justificar a baixa resposta terapêutica pela tigeciclina, principalmente contra os patógenos *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e *Acinetobacter Baumannii*, como os baixos níveis séricos atingidos pelo fármaco, início tardio do uso da medicação e possíveis resistências relacionadas ao mau uso do medicamento. Logo, são necessários novos estudos focados na identificação da resistência desses microbianos.

Ressalta-se que, por se tratar de um estudo analisado manualmente, é possível conter viés de coleta. Além disso, os dados foram registrados no período pré-pandemia, o que pode refletir uma



subutilização do uso da tigeciclina em relação aos tempos atuais. De toda forma, dado o histórico das tetraciclinas e suas resistências, o presente estudo enfatiza o uso racional da tigeciclina, a fim de proporcionar um tratamento mais seguro aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.
2. PEREIRA-MAIA EC *et al.* **Tetraciclinas e gliciliclinas: uma visão geral**. Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.
3. Queiroz GM *et al.* **Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis**. Revista Brasileira de Clínica Médica, v. 10, n. 2, p. 132-138, 2012.
4. WERTH BJ. **Tigeciclina Manual MSD para profissionais**, mai, 2020. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-e-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/tigeciclina>>. Acesso em: 29 set. 2021.
5. Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas – FMUSP. **Guia de Utilização de Anti-infecciosos e recomendações para prevenção de infecções hospitalares**. 5 ed. São Paulo, 2012-2014.
6. Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. **Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR Acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis**. J Antimicrob Chemother. 2019. doi:10.1093/jac/dkz337.
7. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. **Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis**. Lancet Infect Dis. 2011;11(11):834-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70177-3.
8. Karakonstantis, S. **A systematic review of implications, mechanisms, and stability of in vivo emergent resistance to colistin and tigecycline in Acinetobacter baumannii**. Journal of Chemotherapy, 2020.
9. Baptista MGF. **Mecanismos de resistências aos antibióticos**. 51f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013. Disponível em: <http://www.educadores.diaadia.pr.gov.br/arquivos/File/julho2013/biologia_artigos/mecanismos_de_resistencia_aos_antibioticos_mariagalvaoba.pdf>. Acesso em: 29 set. 2021.
10. Yoon EJ, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. **RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations**. Antimicrobial agents and chemotherapy, 57(7), 2989–2995, 2013. doi:10.1128/AAC.02556-12. Acesso em: 29 set. 2021.



11. Wang G *et al.* **The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*.** International journal of environmental research and public health, 17(17), 6278, 2020. doi:10.3390/ijerph17176278. Acesso em: 06 set. 2021.
12. Holt KE *et al.* **Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015;112:E3574–E3581. doi:10.1073/pnas.1501049112.
13. Osei Sekyere J *et al.* **Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods.** J Appl Microbiol. 2016 Sep;121(3):601-17. doi: 10.1111/jam.13169.
14. Ahn C *et al.* **The Resistance Mechanism and Clonal Distribution of Tigecycline-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Korea.** Yonsei medical journal, 57(3), 641–646, 2016. doi:10.3349/ymj.2016.57.3.641. Acesso em: 06 set. 2021.