

# Tetraciclinas

Cinara Silva Feliciano

## 1. Introdução

A primeira tetraciclina foi descoberta a partir de um rastreamento de potenciais antibióticos naturais oriundos de bactérias presentes no solo. Assim, a chlortetracycline foi obtida a partir do *Streptomyces aureofaciens* em 1948. Em seguida, outros compostos naturais da classe foram descobertos, inclusive a tetraciclina, que dá nome à classe. Compostos naturais modificados e outros representantes totalmente sintéticos também foram incluídos no mesmo grupo, notadamente a doxiciclina e a minociclina, que são as drogas mais utilizadas na prática clínica. Apesar de não fazer parte da temática deste capítulo, é digno de nota as várias outras propriedades farmacológicas das tetraciclinas (condicionada pela ligação às metaloproteínas) como agente anti-oxidante, anti-apoptótico, anti-inflamatório e de remodelação tecidual.

As tetraciclinas são compostos formados por um núcleo central de quatro anéis ligados a vários radicais periféricos. Uma dimetil-amina posicionada na posição Carbono-4 é necessária para condicionar a atividade antimicrobiana destes medicamentos. Radicais contendo oxigênio na porção inferior da molécula também parecem exercer papel importante na atividade terapêutica, já que são os sítios de ligação de alguns metais como o magnésio e zinco, importantes mediadores da ligação destes antibióticos no ribossomo bacteriano. As figuras 1 e 2 mostram a estrutura química das principais tetraciclinas.

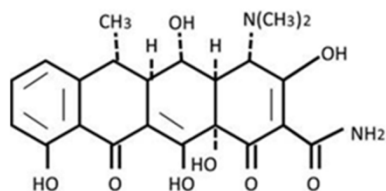


Figura 1- Estrutura química da doxiciclina

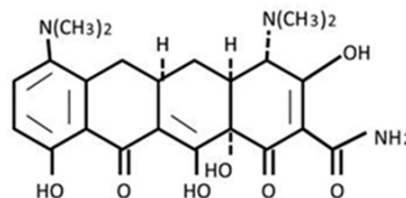


Figura 2- Estrutura química da minociclina

## 2. Mecanismos de ação

As tetraciclinas atuam através da inibição da síntese proteica bacteriana, o que ocorre principalmente através da sua ligação reversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano. Desta forma, há inibição da ligação do RNA transportador ao ribossomo e, conseqüentemente, ocorre interferência no aporte e na ligação dos aminoácidos formadores das proteínas. São considerados, portanto, antibióticos bacteriostáticos.

## 3. Principais representantes da classe

As principais drogas de uso clínico atual são a doxiciclina e a minociclina. Ambas estão disponíveis para administração oral. Em geral, a absorção não sofre alteração significativa na presença de alimentos, no entanto pode ocorrer limitação se houver

ingestão conjunta de produtos ricos em cálcio.

Ambas também penetram bem em vários tecidos e são capazes de atingir altas concentrações intracelulares, mas apresentam reduzidas concentrações em rim e no sistema nervoso central.

### 3.1. Doxiciclina:

É considerado um antimicrobiano de amplo espectro, sendo ativo contra cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*), alguns bacilos gram-negativos, microrganismos intracelulares, atípicos, riquetsias e espiroquetas.

#### 3.1.1. Principais usos clínicos:

A doxiciclina pode ser usada em diversas situações, dentre elas:

- Infecções sexualmente transmissíveis: é a opção de escolha para o tratamento de linfogranuloma venéreo e donovanose (causas de úlcera genital de evolução prolongada). Também é recomendada no esquema de tratamento de doença inflamatória pélvica. É uma alternativa para o tratamento de uretrite não gonocócica, quando o tratamento padronizado com macrolídeos não puder ser feito. Além disso, é uma opção para o tratamento de sífilis quando o tratamento de primeira escolha com penicilina não puder ser utilizado.
- Infecções respiratórias: é uma alternativa para o tratamento de pneumonias comunitárias quando há impossibilidade do uso de beta-lactâmicos ou quando se suspeita de infecção por microrganismos atípicos, como alternativa ao uso de macrolídeos. Também é uma opção para tratamento de sinusites.
- Infecções de pele, partes moles e osteomielite: considerando-se a boa penetração da droga nestes sítios, é uma opção para o tratamento destas infecções causadas por microrganismos sensíveis.
- Febre maculosa: como apresenta espectro de ação contra *Rickettsia*, é a droga de escolha para o tratamento de febre maculosa, quando for possível o uso de medicação por via oral. Nos casos que requerem tratamento por via endovenosa, a opção terapêutica disponível no Brasil é o cloranfenicol.

#### **Atenção**

A principal tetraciclina em uso clínico atual é a doxiciclina, que está disponível apenas para uso oral no Brasil.

### 3.2. Minociclina:

A minociclina apresenta espectro de ação semelhante à doxiciclina. Atualmente, no entanto, seu uso não é difundido. A principal indicação é na composição do esquema terapêutico para hanseníase. Considerando-se o perfil de sensibilidade de *Acinetobacter baumannii*, esta droga tem sido considerada como uma opção terapêutica para tratamento das infecções por este agente, sobretudo nas infecções de partes moles e osteomielites.

#### **4. Efeitos adversos:**

As tetraciclina geralmente são bem toleradas, mas podem causar intolerância alimentar, náuseas, vômitos e diarreia. É também descrito fotossensibilidade e hiperpigmentação, esta última principalmente associada à minociclina. Como estas drogas se depositam em tecido dentário e ósseo, pode haver pigmentação, hipoplasia e desmineralização dentária, bem como interferência no desenvolvimento ósseo de crianças.

#### **5. Gliciliclinas**

As gliciliclinas foram desenvolvidas a partir de modificações químicas realizadas na minociclina, o que proporcionou ampliação do espectro de ação, abrangendo microrganismos resistentes às tetraciclina. O único representante da classe é a tigeciclina, que está disponível somente na formulação para uso endovenoso.

Esta droga mantém o espectro de ação das tetraciclina. Atuam também sobre *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, enterobactérias e *Acinetobacter baumannii*. Não há atuação contra *Proteus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Desta forma, mostra-se uma opção para tratamento de algumas infecções nosocomiais causadas por agentes multidroga resistentes, tendo indicação atual em infecções de pele, partes moles e infecções intra-abdominais.

#### **Referências**

1. Moffa M., Brook I. Tetracyclines, Glycylcyclines and Chloramphenicol. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 263-277.
2. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.