

## TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS: UMA VISÃO GERAL

Elene Cristina Pereira-Maia, Priscila Pereira Silva e Wagner Batista de Almeida

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Campus Pampulha, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil

Hélio Ferreira dos Santos e Bruna Luana Marcial

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Martelos, 36036-330 Juiz de Fora – MG, Brasil

Reinaldo Ruggiero e Wendell Guerra\*

Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica, 38400-902 Uberlândia – MG, Brasil

Recebido em 18/5/09; aceito em 4/9/09; publicado na web em 22/2/10

TETRACYCLINES AND GLYCILCYCLINES: AN OVERVIEW. Tetracyclines exhibits activity to a broad range of Gram-negative and Gram-positive bacteria and this fact allied to the low toxicity, low cost, and the advantage of administration by oral route led to their indiscriminate use, which caused the appearance of bacterial resistance to these agents, which has restricted its clinical utility, though new applications have emerged. On the other hand, the glycylicyclines, semi-synthetic products are similar to tetracyclines, which are active against many bacteria resistant to tetracycline and other classes of antibiotics. The purpose of this paper is to give an overview of this important class of antibiotics focusing on its coordination chemistry and possible applications.

Keywords: tetracyclines; glycylicyclines; antibacterial activity.

## INTRODUÇÃO

A descoberta do primeiro membro da família das tetraciclina em 1945 por Benjamin Duggar, a clortetraciclina, que é um produto da fermentação natural de uma bactéria do solo, *Streptomyces aureofaciens*, provocou uma corrida na pesquisa e obtenção de novas tetraciclina com grande sucesso. Assim, de 1950 a 1970, vários membros da família das tetraciclina haviam sido desenvolvidos, uns como produtos naturais, outros como produtos semissintéticos e, neste mesmo período, as tetraciclina figuraram entre os antibióticos mais usados nos Estados Unidos.<sup>1-3</sup>

Após a descoberta da minociclina em 1972, um longo tempo se passou sem que novas tetraciclina fossem descobertas até que, no ano de 1993, as glicilciclina, foram sintetizadas. As glicilciclina são produtos semissintéticos análogos às tetraciclina, que são ativos contra inúmeras bactérias resistentes às tetraciclina e a outras classes de antibióticos.<sup>4</sup> Em 2005, o composto denominado tigeciclina (tygacil™), uma glicilciclina derivada da minociclina, que possui um grupo glicilamido na posição C9, foi aprovado para uso clínico pela FDA e, recentemente, o composto denominado PTK-0796, um derivado semissintético da minociclina, tem chamado a atenção, pois entrou em fase I de testes clínicos.<sup>5,6</sup>

Tetraciclina possuem diversas propriedades favoráveis, tais como amplo espectro de ação, baixa toxicidade, baixo custo, e podem ser, na maioria dos casos, administradas por via oral.<sup>1,2</sup> Devido a essas propriedades, tetraciclina em geral têm sido utilizadas indiscriminadamente, o que tem levado ao aparecimento de resistência em um grupo variado de bactérias, principalmente às tetraciclina de primeira geração, descobertas no período compreendido entre 1950 e 1970, e isto provocou e tem provocado restrições na utilidade clínica destes compostos.<sup>3</sup> No entanto, tetraciclina ainda são bastante úteis na clínica médica e têm sido usadas no tratamento de diversos tipos de infecção.<sup>7-9</sup> Além do uso em humanos, tetraciclina são utilizadas na terapia animal para tratar infecções e promover o crescimento.<sup>7</sup> Além

disso, tigeciclina e minociclina têm sido indicadas no tratamento de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) sendo um dos poucos antibióticos ativos contra essa linhagem disponíveis atualmente.<sup>10</sup> Em relação às propriedades farmacológicas destes compostos, tetraciclina possuem uma série de propriedades não antibióticas e há vários estudos sendo conduzidos no sentido de se usar tetraciclina no tratamento de doenças não infecciosas, tais como artrite reumatóide e câncer.<sup>8,11</sup> Nesse contexto, análogos como doxiciclina têm sido avaliados na quimioterapia do câncer, induzindo apoptose diretamente ou combinados com agentes antitumorais conhecidos.<sup>12,13</sup> A principal vantagem da ação sinérgica das tetraciclina (especialmente o análogo doxiciclina) é a tolerância razoável com relação à dose do fármaco, permitindo a redução de administração do agente principal (por exemplo, a cisplatina).<sup>14</sup>

Além das tetraciclina tradicionais, o grande interesse da aplicação dessa classe de moléculas no tratamento de tumores tem direcionado os estudos para um novo conjunto de substâncias análogas, conhecidas como CMT (*Chemically Modified Tetracyclines*). As CMTs possuem o esqueleto básico das tetraciclina, com a principal alteração sendo a remoção do grupo dimetilamino (DMA) da posição C4.<sup>12</sup> Essa modificação química elimina a ação antibacteriana e, consequentemente, potencializa efeitos secundários. Especificamente no caso das CMTs, o foco terapêutico é prevenir a angiogênese e a metástase, através da inibição de enzimas conhecidas como MMP (*matrix metalloproteinase*). Um dos análogos mais promissores nesse sentido é o 4-dimetilamino sanciclina, conhecido como CMT-3 ou Col-3.<sup>12</sup> O mecanismo geral de ação de inibidores das MMPs é parcialmente conhecido, entretanto, em função da complexidade do processo de metástase e diversidade das MMPs, os estudos existentes ainda estão em fase pré-clínica.<sup>12</sup>

Considerando os parâmetros farmacocinéticos para as tetraciclina utilizadas na clínica médica, somente a tigeciclina não é administrada por via oral, sendo oxitetraciclina, doxiciclina e minociclina administradas tanto por via oral, quanto por via parenteral.<sup>6,15</sup> Em relação à absorção, doxiciclina e minociclina são bem absorvidas pelo organismo e alguns autores têm atribuído uma completa absor-

\*e-mail: wg@iqfufu.ufu.br

ção desta última. Já clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina são caracterizadas por uma má absorção, principalmente após a ingestão de alimentos. Como exemplo, a absorção da clortetraciclina está na faixa entre 25 e 30%.<sup>6</sup> A porcentagem da droga que não é absorvida cresce à medida que a dose é aumentada, sendo que a maior parte da absorção ocorre no estômago e no intestino delgado superior. Tetraciclina, em relação ao tempo de meia vida no organismo ( $t_{1/2}$ ), podem ser divididas em tetraciclina de ação curta, média e longa. Assim, clortetraciclina, oxitetraciclina e tetraciclina são drogas de ação curta com tempo de meia vida igual a 6, 8 e 9 h, respectivamente. Demeclociclina é uma droga de ação média (12 h) e, por fim, doxiciclina, minociclina e tigeiciclina são drogas de ação longa com tempo de meia vida superior a 15 h.<sup>6</sup> Devido aos parâmetros farmacocinéticos não muito favoráveis e à resistência apresentada por diversas linhagens bacterianas, a clortetraciclina e a oxitetraciclina não têm sido mais prescritas para tratamento de infecções em humanos em diversos países.<sup>7</sup> Tetraciclina, minociclina e doxiciclina têm sido mais prescritas para tratamento de infecções em humanos e, no caso da doxiciclina e da minociclina, isto se deve aos menores efeitos colaterais e ao reduzido número de doses requerido por dia de tratamento.<sup>8</sup>

A Figura 1 mostra algumas das principais tetraciclina usadas na clínica médica e em fase de testes clínicos.

### RELAÇÕES ENTRE ESTRUTURA E ATIVIDADE E QUÍMICA DE COORDENAÇÃO DAS TETRACICLINAS

As relações entre estrutura química e atividade das tetraciclina são estudadas desde a década de 60. Em 1965, Colaizzi *et al.*<sup>16</sup> desenvolveram um estudo utilizando como modelo para o sítio receptor das tetraciclina a enzima NADH-citocromo-c oxirredutase. Esse trabalho foi baseado em informações anteriores de que o modo de ação das tetraciclina poderia estar relacionado com a interferência no processo de fosforilação oxidativa, inibindo o sistema de transporte de elétrons da célula e, conseqüentemente, a formação de ATP. A relevância dos resultados obtidos por Colaizzi *et al.* está na identificação de grupos e estereoquímica dos centros quirais essenciais para a atividade biológica. De acordo com as conclusões obtidas, a configuração absoluta natural do átomo de carbono C4 (Figura 1) é requisito essencial para a ação farmacológica desses compostos. A presença do grupamento amida em C2 foi também considerada como aspecto estrutural necessário para a ação biológica das tetraciclina. Outra observação importante relacionada ao aumento da potência inibitória enzimática foi a ausência dos grupos metila e hidroxila na posição C6. Em princípio, as observações e hipóteses levantadas no trabalho de Colaizzi *et al.* foram correlacionadas com informações obtidas de estudos envolvendo inibição do crescimento celular. Atualmente,<sup>2,7</sup> novos aspectos que versam sobre a relação estrutura e atividade têm surgido. Incluindo gliciliclinas, sabe-se que a manutenção do núcleo tetracíclico (anéis A, B, C e D), a influência dos substituintes nas posições C7, C8 e C9, a conservação do sistema cetona-enólica (posições C11, C12 e C12a)<sup>2</sup> e a configuração  $\alpha$  nas posições 4a e 12a são essenciais para a manutenção da atividade farmacológica das tetraciclina e, neste aspecto, a estrutura da 6-desoxi-6-desmetiltetraciclina pode ser considerada uma estrutura mínima para a manutenção da atividade farmacológica das tetraciclina.<sup>7</sup>

Com o objetivo de obter tetraciclina que contornassem o problema da resistência apresentada pelas primeiras tetraciclina, no início dos anos de 1990, um intenso programa foi desenvolvido por pesquisadores da *Lederle Laboratories* e o resultado destes esforços foi o desenvolvimento do composto denominado tigeiciclina, entre outras gliciliclinas. Tigeiciclina, um derivado semissintético da minociclina, que contém o grupo N,N-dimetilglicilamido na posição C9, apresenta ótima atividade antibacteriana contra bactérias resistentes às primeiras tetraciclina.<sup>1,2</sup>

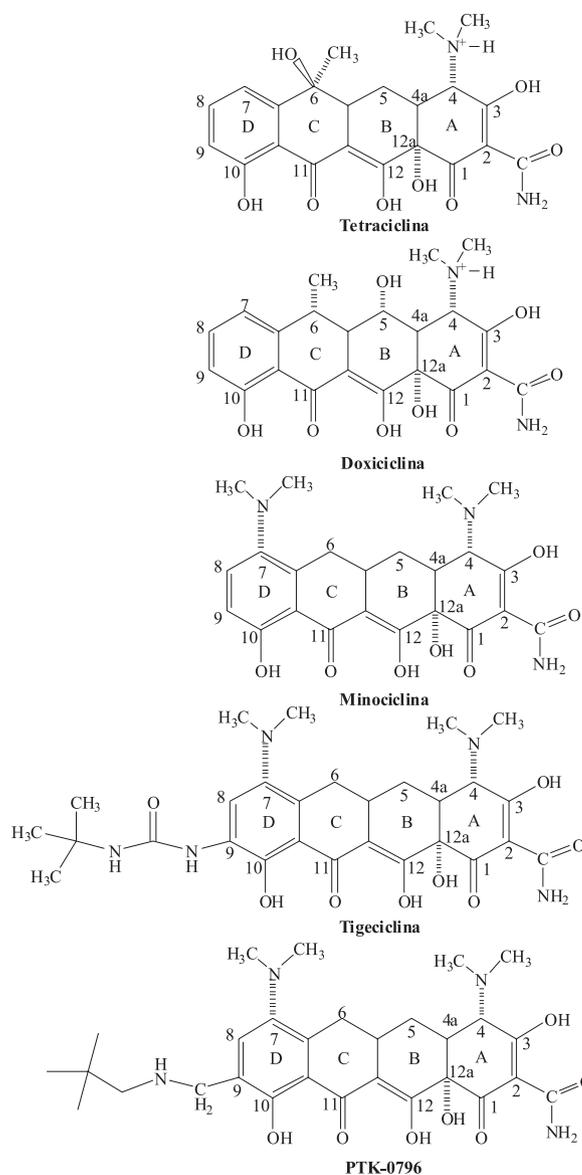


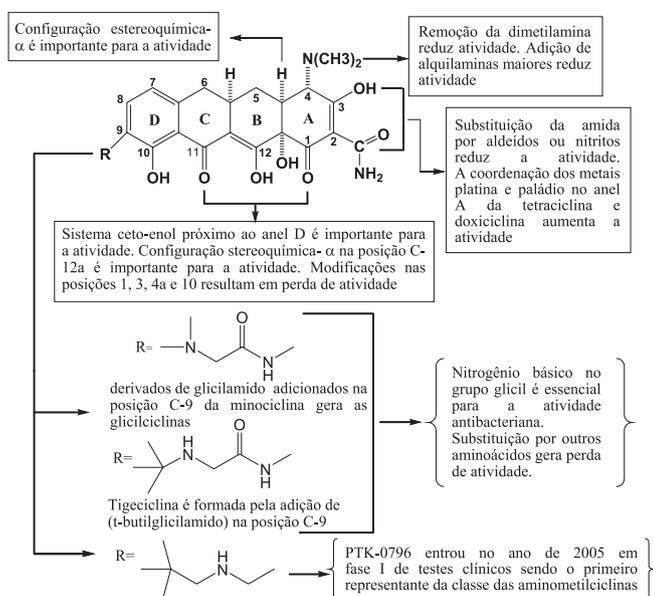
Figura 1. Estruturas das principais tetraciclina usadas na clínica médica e em fase de testes clínicos (PTK-0796)

Mais recentemente, pesquisadores da *Paratek Pharmaceuticals* anunciaram a entrada do composto intitulado PTK-0796 em fase I de testes clínicos. Este composto contém o grupo dimetil-propil-amino na posição C9 da minociclina e também tem apresentado amplo espectro de atividade antibacteriana.

Com estes resultados, novas relações entre estrutura e atividade têm surgido, indicando que a substituição na posição C9 das tetraciclina, principalmente da minociclina, é bastante promissora na obtenção de novos antibióticos da família das tetraciclina.

Por outro lado, também recentemente foi mostrado, por nosso grupo de pesquisa, que a coordenação de platina(II) à tetraciclina e doxiciclina via anel A resulta em compostos ativos contra linhagens de bactérias resistentes à tetraciclina e a outros antibióticos.<sup>17,18</sup> Este resultado é bastante interessante, pois introduz a coordenação de metais às tetraciclina como um novo parâmetro na busca de compostos capazes de reverter a resistência bacteriana. A Figura 2 mostra os principais aspectos da relação estrutura x atividade.

Em relação à química de coordenação, é sabido que tetraciclina se coordenam a íons metálicos presentes no meio biológico, sendo que a sua biodisponibilidade é afetada pela coordenação.<sup>19</sup> Além da



**Figura 2.** Aspectos relacionados à relação entre estrutura e atividade para tetraciclina

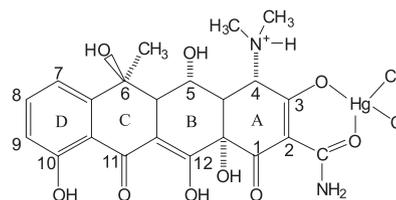
importância farmacológica das tetraciclina, estas drogas possuem uma estrutura química muito interessante, podendo formar quelatos em várias posições da molécula devido à presença de vários grupos doadores (N,O). Os sítios de coordenação incluem os oxigênios em C10-C12, o oxigênio enólico em C3 e os nitrogênios em C4 e no grupo amida do anel A. A tetraciclina possui três prótons dissociáveis, um no grupo enol em C3, outro no sistema cetona-fenólico em C10-C12 e outro no grupo dimetilamônio em C4, com valores de pKa 3,5; 7,7 e 9,3, respectivamente.<sup>17,20</sup> Vale ressaltar que a minociclina possui um grupo dimetilamina adicional na posição C7 e, conseqüentemente, apresenta um valor adicional de pKa e um sítio a mais de coordenação. É importante mencionar que essa característica é distinta nas CMTs, as quais apresentam apenas dois pKa, relacionados aos sítios O3 e O12.<sup>21</sup> Curiosamente, na literatura ainda não há relatos de complexos metálicos isolados no estado sólido contendo minociclina ou gliciliclinas.

Por causa da importância biológica das tetraciclina, suas interações com íons metálicos, principalmente cálcio(II) e magnésio(II), têm sido estudadas, utilizando-se principalmente as técnicas de RMN, dicroísmo circular e UV-Vis. Entretanto, como as estruturas das tetraciclina são particularmente complexas, com grande número de sítios potencialmente complexantes, a caracterização estrutural é uma tarefa difícil, levando a muita controvérsia na localização dos sítios de coordenação envolvidos.<sup>22-41</sup> Nesse contexto, estudos teóricos têm sido realizados por alguns de nós, relacionados à interação do derivado 5a,6-anidrotetraciclina (AHTC) com cátions metálicos.<sup>42-46</sup> Esses trabalhos têm auxiliado os experimentalistas nas propostas para os possíveis sítios de coordenação, como evidenciado nos trabalhos de Wessels *et al.*<sup>47</sup> e Vogler *et al.*,<sup>40</sup> envolvendo complexos de AHTC com Mg(II) e Pt(II), respectivamente.

Outros estudos envolvendo a coordenação de metais de transição e aqueles da série dos lantanídeos têm sido realizados, principalmente, na tentativa de se obter complexos com propriedades luminescentes e com atividade antibacteriana.<sup>32,37</sup> Estudos referentes à interação da tetraciclina com o DNA em presença de íons cobre(II) indicaram que a adição destes íons aumenta a porcentagem de ligação da tetraciclina ao DNA e que o complexo de tetraciclina formado com cobre provoca quebra na fita do DNA.<sup>33,34</sup> A interação entre o complexo formado e a molécula de DNA ocorre via intercalação e, em conseqüência, há

uma desestabilização da estrutura do DNA.<sup>33</sup> Neste contexto, sabe-se que complexos metálicos contendo tetraciclina podem interagir com o DNA por intercalação,<sup>32,40</sup> enquanto que trabalhos posteriores sugerem que tetraciclina livres não podem.<sup>24</sup>

Apesar das interações de metais com tetraciclina terem sido extensivamente estudadas, poucos complexos metálicos de tetraciclina foram isolados no estado sólido e apenas um complexo de mercúrio com a oxitetraciclina teve sua estrutura determinada por difração de raios X, Figura 3.<sup>35</sup>



**Figura 3.** Complexo de mercúrio contendo oxitetraciclina

A Tabela 1 mostra alguns complexos sintetizados e caracterizados no estado sólido e, como se pode observar, diferentes sítios de coordenação e diferentes estruturas foram propostas. Uma explicação para tal diversidade de sítios de coordenação e estequiometrias se refere à natureza do íon metálico e às condições experimentais utilizadas, uma vez que as tetraciclina sofrem mudanças conformacionais, dependendo do pH e da polaridade do meio.<sup>48</sup> Além disso, dependendo do meio, diferentes espécies tautoméricas de tetraciclina irão predominar e diferentes sítios de coordenação estarão disponíveis.<sup>20</sup>

Recentemente, complexos de Pt(II) e Pd(II) com tetraciclina têm sido descritos na literatura. O primeiro trabalho foi apresentado por Vogler *et al.*,<sup>40</sup> os quais sintetizaram e caracterizaram o complexo de Pt(II) com o derivado AHTC. Esses autores propuseram a coordenação no anel A, sem a definição dos grupos envolvidos. Em um trabalho posterior, Chartone-Souza *et al.*<sup>17</sup> relataram um estudo experimental sistemático da síntese e caracterização do complexo de Pt(II) com a molécula de tetraciclina. Nesse estudo, as análises espectroscópicas (principalmente RMN <sup>1</sup>H) mostraram que a coordenação ocorre no sítio O3-Oam do anel A. Essa proposta foi sustentada por cálculos teóricos realizados por Dos Santos *et al.*<sup>46</sup> para o sistema AHTC-Pt(II), os quais mostraram resultados espectroscópicos e termodinâmicos indicando a coordenação em O3-Oam ou Oam-O1. Nesse contexto, os mesmos autores mostraram recentemente<sup>49</sup> que o sítio de coordenação mais favorável para o derivado CMT-3, considerando Pt(II), é também aquele contendo o grupo O3 e Oam, sendo diferente apenas em meio ácido onde o sítio O3 não se encontra disponível. Nessa condição a coordenação ocorre preferencialmente no sítio O1-O12. Um outro resultado interessante nesse trabalho foi mostrar que a coordenação em O11-O12 (sítio de coordenação comum para íons alcalinos e alcalinos terrosos) é consideravelmente favorável em pH > 10, apesar da coordenação em O1-Oam representar a estrutura mais provável.<sup>49</sup>

Um resultado interessante, obtido por de Paula F. C. *et al.*, foi que complexos de Pd(II) da tetraciclina e da doxiciclina apresentam atividade citotóxica.<sup>36</sup> Antes, nós havíamos mostrado que os mesmos compostos eram ativos em linhagens de bactérias resistentes à tetraciclina.<sup>39</sup> A hipótese de utilizar os complexos de tetraciclina-Pt(II) na quimioterapia do câncer é reforçada pelo estudo teórico realizado recentemente por Dos Santos *et al.*,<sup>50</sup> no qual mostraram que a reatividade do complexo [Pt(AHTC)Cl<sub>2</sub>] frente a diversos nucleófilos é similar à da cisplatina.

Estudos referentes aos compostos de coordenação contendo tetraciclina como ligantes têm demonstrado que estes compostos podem vir a ser úteis, tanto na clínica médica quanto na área tecnológica. Complexos contendo tetraciclina são frequentemente luminescentes e podem ter aplicações em fototerapia e como son-

**Tabela 1.** Complexos metálicos utilizando tetraciclina como ligantes

Reagentes utilizados e Estequiometria	Solvente	pH	Produto obtido: estequiometria	Sítio de coordenação	Ref.
$\text{LnCl}_3 + \text{TC.HCl}$	MeOH	7.0	$[\text{Ln}(\text{TC})\text{Cl}_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{O}_{10}$ , $\text{O}_{11}$ e $\text{O}_{12}$	37
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + 2.1 \text{ TC.HCl}$	MeOH	7.5	$[\text{Ni}(\text{TC})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Oxigênios-anel A	38
$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + 2.2 \text{ ATC.HCl}$	MeOH	8.0	$[\text{Co}(\text{ATC})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	Oxigênios-anel A	38
$\text{K}_2\text{PdCl}_4 + \text{TC.HCl}$	$\text{H}_2\text{O}$	N.F	$[\text{Pd}(\text{TC})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	39
$\text{K}_2\text{PtCl}_4 + \text{TC.HCl}$	$\text{H}_2\text{O}$	N.F	$[\text{Pt}(\text{TC})\text{Cl}_2]$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	17
$^*\text{K}_2\text{PtCl}_4 + 4.1 \text{ TC}$	Ac. acético	N.F	$[\text{Pt}(\text{ATC})\text{Cl}_2]$	Anel A	40
$\text{K}_2\text{PtCl}_4 + \text{DOX.HCl}$	$\text{H}_2\text{O}$	N.F	$[\text{Pt}(\text{DOX})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	18
$^*\text{Re}(\text{CO})\text{Cl} + \text{OTC.HCl}$	Tolueno	N.F	$[\text{Re}(\text{OTC})(\text{CO})_3\text{Cl}]$	$\text{O}_{11}$ e $\text{O}_{12}$	32
$^{**}1.4 \text{ Cu}(\text{ClO}_4)_2 + 2.5 \text{ TC}$	EtOH- Teof	N.F	$[\text{Cu}(\text{TC})_2(\text{ClO}_4)_2]$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	41
$^{**}1.4 \text{ Fe}(\text{ClO}_4)_3 + 2.5 \text{ TC}$	EtOH- Teof	N.F	$[\text{Fe}(\text{TC})_2(\text{ClO}_4)_3]$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	41
$^{***}\text{HgCl}_2 + \text{OTC}$	$\text{H}_2\text{O}$ - MeOH	N.F	$[\text{Hg}(\text{OTC})\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{O}_3$ e $\text{O}_{\text{amida}}$	35

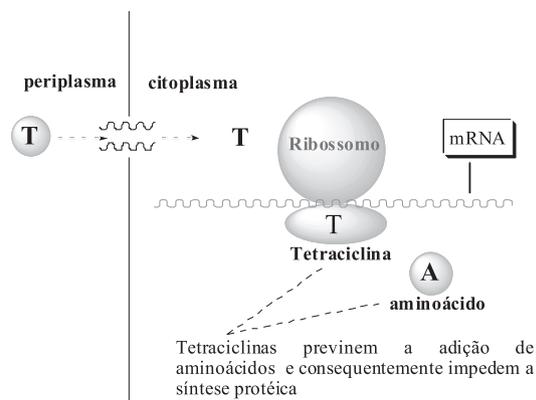
\*Reação feita a 70 °C. \*\*Reação feita entre 40-50 °C. \*\*\*Cristais obtidos a 8 °C. Teof = trietil-ortoformato, N.F= pH não fixado.

das espectroscópicas para diversas aplicações biológicas.<sup>40</sup> Com estes resultados, demonstra-se que a coordenação de metais de transição às tetraciclina é ainda um campo de especial interesse, uma vez que as propriedades destes compostos ainda não foram totalmente exploradas.

### Mecanismo de ação e resistência

O mecanismo de ação das tetraciclina é bem estabelecido e há um consenso de que tetraciclina se ligam a um sítio na subunidade 30S do ribossomo bacteriano impedindo a ligação do aminoacil-t-RNA no sítio A do ribossomo, a adição de aminoácidos e, conseqüentemente, impedindo a síntese protéica.<sup>1,51</sup> A Figura 4 apresenta um esquema do mecanismo da ação antibacteriana das tetraciclina.

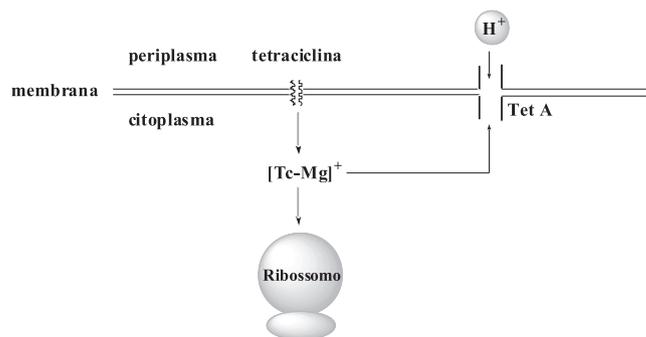
O mesmo mecanismo de ação tem sido proposto para a tigeciclina, sendo que as gliciliclinas se ligam cinco vezes mais fortemente ao ribossomo do que tetraciclina e minociclina, e esta ligação mais forte é responsável por contornar um mecanismo de ação de resistência às tetraciclina que envolve a proteção ribossomal.<sup>4,52</sup> A modificação em C9 deve provocar algum impedimento estérico que previne a substituição por proteínas que contêm o gene responsável pelo mecanismo de proteção ribossomal.<sup>2</sup>

**Figura 4.** Esquema mostrando o mecanismo de ação das tetraciclina

A emergência da resistência às tetraciclina tem limitado seu uso no tratamento de infecções bacterianas em humanos. Diferentes mecanismos de resistência às tetraciclina foram identificados e dois destes mecanismos com significado clínico serão discutidos: o efluxo do medicamento e a proteção ribossomal.<sup>52</sup> No mecanismo por efluxo, Figura 5, comumente encontrado em bactérias Gram-negativas, há uma diminuição do acesso das tetraciclina ao ribossomo por redução da concentração intracelular do antibiótico a um nível bem abaixo do necessário para a sua atividade. Neste mecanismo, proteínas transmembranares (Tet A) exportam tetraciclina para fora da célula, provocando uma menor concentração da droga dentro das células bacterianas. A Tet A acopla o transporte de uma molécula de tetraciclina, na forma de um complexo de  $\text{Mg}(\text{II})$ ,  $[\text{TcMg}]^+$ , de dentro para fora das células à entrada de um próton.

Com relação ao mecanismo por proteção ribossomal, proteínas citoplasmáticas protegem o ribossomo da ação das tetraciclina e a síntese proteica prossegue normalmente. Em bactérias sensíveis, as tetraciclina ligam-se ao ribossomo e mudam sua conformação padrão interrompendo a síntese proteica. Um dado curioso é que a minociclina permanece ativa contra alguns tipos específicos de bactérias que contêm o gene que confere este mecanismo de ação.<sup>52</sup>

O fenômeno da resistência às tetraciclina tem aumentado e até mesmo a tigeciclina, que foi lançada recentemente, tem apresentado resistência em *Proteae* e em *Pseudomonas aeruginosa* e, por isso,

**Figura 5.** Esquema representando o mecanismo de resistência por efluxo

esta droga não é recomendada para tratar infecções causadas por estas linhagens de bactérias.<sup>10,52</sup> Cabe aqui ressaltar que o fenômeno da resistência é algo muito preocupante e que existem cepas resistentes a todos os agentes conhecidos atualmente, até mesmo outras classes de antibióticos com representantes lançados recentemente. Em consequência, é constante a necessidade de renovação do arsenal de antibióticos, especialmente aqueles com atividade em bactérias Gram-negativas uma vez que essas são menos sensíveis aos antibióticos.<sup>53</sup>

### Atividade antibacteriana

Tetraciclina possui amplo espectro de atividade, mas para alguns micro-organismos, há grande diferença no grau de atividade. Em geral, as moléculas mais lipofílicas (hidrofóbicas) são mais ativas que as mais hidrofílicas e isto se deve à constituição lipoproteica das membranas biológicas. As substâncias químicas lipossolúveis possuem uma maior capacidade de transpor a membrana celular pelo processo de difusão passiva e, neste caso, sabe-se que tetraciclina podem entrar na célula tanto por difusão passiva como por transporte ativo.<sup>2,54</sup> Dentre as tetraciclina, as gliciliciclina, minociclina e doxiciclina apresentam maior caráter lipofílico e são mais ativas se comparadas a outras tetraciclina. Tetraciclina são agentes bacteriostáticos e seu espectro de atividade se estende a numerosos organismos Gram-positivos e Gram-negativos, inclusive, organismos anaeróbicos, micobactérias (*Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium leprae*) e protozoários, como a *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia* e *Toxoplasma gondii*.<sup>2</sup>

As atividades *in vitro* da tetraciclina, doxiciclina, minociclina e tigeciclina contra algumas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, assim como contra alguns organismos atípicos com relevância na clínica médica estão sumarizadas na Tabela 2. Nesta tabela é colocado o valor da MIC<sub>90</sub>, que é o valor mínimo de concentração da droga necessário para inibir em 90% o crescimento das bactérias.

Tigeciclina tem sido comparada a outros antibióticos e tem se mostrado mais ativa contra importantes linhagens bacterianas, como mostrado na Tabela 3.

### Efeitos adversos e interação com outras drogas

Tetraciclina não apresentam efeitos colaterais severos e são consideradas drogas seguras. Em pacientes com problemas renais, tetraciclina podem ser administradas, embora um ajuste na dose deva ser feito pelo médico. Os efeitos colaterais mais comuns às tetraciclina, incluindo a tigeciclina, são náuseas, vômitos e diarreia, embora tigeciclina apresente níveis mais altos de incidência destes efeitos colaterais.<sup>2,4</sup>

Uma única restrição a estas drogas refere-se às mulheres grávidas e crianças em fase de crescimento, uma vez que tetraciclina são depositadas nos ossos e dentes durante a calcificação, o que pode levar a um descoloramento dos dentes e a uma inibição do crescimento ósseo em crianças.<sup>55</sup>

Outros efeitos menos comuns são fotossensibilidade, que é caracterizada pelo aparecimento de manchas tipo queimadura de sol na pele, urticária, dor de cabeça, dor abdominal, hipertensão, febre, leucopenia leve, anemia, trombocitopenia.<sup>4</sup>

Tetraciclina são fortes agentes quelantes e as suas propriedades antibacterianas e farmacocinéticas são afetadas pela coordenação de íons metálicos presentes no meio biológico. Sendo assim, durante o tratamento, a ingestão de suplementos minerais e multivitamínicos, alimentos ricos em cálcio, ferro, magnésio e outros minerais deve ser feita com um mínimo de 2 h antes ou depois da ingestão do antibiótico. Antiácidos e bicarbonato de sódio podem diminuir a absorção de tetraciclina, pois aumentam o pH no estômago e, por isso, devem ser

**Tabela 2.** Atividade *in vitro* de tetraciclina em organismos selecionados

Bactéria	Tetra-ciclina	Doxi-ciclina	Mino-ciclina	Tige-ciclina
MIC <sub>90</sub>				
<b>Gram-positivos</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	1	0,5	0,12	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	32	2	2	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	32	8	8	0,125
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	64	8	16	0,125
<i>Enterococcus faecalis</i>	128	16	32	0,25
<i>Enterococcus faecium</i>	64	16	16	0,25
<b>Gram-negativos</b>				
<i>Haemophilus influenza</i>	0,5	3,1	0,25	1
<i>Haemophilus influenza</i> (BLP)	1	ND	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	ND	4	1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (PS, PR)	>32	2	32	1
<i>Escherichia coli</i>	>8	ND	8	0,5
<b>Organismos atípicos</b>				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	ND	0,25	ND	0,125
<i>Legionella pneumophila</i>	1-8	4	4	ND
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	1,6	1	0,25

MIC<sub>90</sub> é a concentração mínima da droga (mg/mL) para inibir 90% do crescimento das bactérias. ND = não determinado. Dados retirados das ref. 1, 2, 9, 55 e 57.

**Tabela 3.** Atividade *in vitro* de tigeciclina e alguns antibióticos selecionados em algumas linhagens importantes clinicamente. Adaptado da ref. 4

Bactéria	Droga	MIC <sub>90</sub> (mg/L)
<i>Enterococcus faecium</i> (vancomicina resistente)	<b>Tigeciclina</b>	<b>0,06</b>
	Ampicilina	>16
	Linezolida	2
	Penicilina	>8
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina sensível)	<b>Tigeciclina</b>	<b>0,25</b>
	Ampicilina	>16
	Levofloxacina	8
	Linezolida	4
	Vancomicina	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina resistente)	<b>Tigeciclina</b>	<b>0,25</b>
	Levofloxacina	>32
	Linezolida	4
	Vancomicina	1

evitados. Neste aspecto, doxiciclina tem sido uma exceção, pois estudos mostram que a ingestão de alimentos ricos em cálcio, como leite, ou ingestão de substâncias que abaixam o pH gástrico não diminuem sua absorção.<sup>2</sup> Pacientes que fazem uso de insulina devem ser monitorados, pois tetraciclina podem reduzir a dose necessária em pacientes com diabetes *mellitus*. Uma restrição mais severa inclui o uso concomitante de tetraciclina com o anestésico metoxiflurano, pois esta coadministração causa nefrotoxicidade e pode levar o paciente à morte.<sup>2</sup>

Cabe ressaltar que, para o antibiótico tigeciclina ainda não foram reportados, na literatura, estudos de interações com outras drogas importantes e que, no decorrer destes estudos, novas limitações podem aparecer.

### Uso de tetraciclina e tigeciclina na terapia humana

Tigeciclina foi lançada no mercado em 2005 pela *Wyeth Pharmaceuticals* para o tratamento de infecções de pele e intra-abdominais graves. A respeito da utilidade clínica deste antibiótico, o mesmo deverá ganhar novos usos, pois apresenta amplo espectro de ação, poucos efeitos colaterais e é ativo contra importantes linhagens bacterianas resistentes a vários antibióticos. Além disso, correntemente, há vários medicamentos sendo desenvolvidos para tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas, mas novos agentes para tratar infecções causadas por bactérias Gram-negativas estão em falta.<sup>1,4</sup>

**Tabela 4.** Uso corrente e potencial de tetraciclina. Dados retirados das refs. 1, 4, 7-11, 55-59

**Uso corrente de tetraciclina incluindo tigeciclina na clínica médica.**

**Tetraciclina**

Infecções respiratórias causadas por *Mycoplasma pneumoniae*  
 Periodontites  
 Doença de Lyme (estágios 1 e 2)  
 Brucelose  
 Malária, diarreia de viajantes, cólera e leptospirose (prevenção e tratamento)  
 Conjuntivite e tracoma causados por *Chlamydia trachomatis*  
 Psitacose devido a *Chlamydia psittaci*  
 Febre maculosa, febre tifóide, febre Q e outras rickettsias causados por *Rickettsiae*  
 Acne  
 Rosácea  
 Linfogranuloma venéreo, uretrite não-gonocócica e granuloma inguinal

**Tigeciclina**

Infecções graves de pele, tecidos moles e intra-abdominais

**Outras indicações menos comuns**

Tularemia  
 SIADH (demeclociclina)  
 MRSA (minociclina e tigeciclina)  
 Bartonelose  
 Sífilis  
 Carbúnculo (antraz maligno)  
 Orquiepididimite  
 Gastrite causada por *Helicobacter pylori* (tetraciclina em conjunto com citrato de bismuto coloidal e metronidazol)

**Uso potencial**

Outras doenças de pele  
 Infecções causadas por protozoários  
 Artrite reumatóide  
 Doenças não infecciosas do cérebro  
 Doenças cardiovasculares  
 Câncer

Atualmente, tetraciclina, principalmente doxiciclina e minociclina, estão sendo usadas para tratamento de diversos tipos de infecções causadas por bactérias Gram-negativas sensíveis. São também úteis no tratamento de diversos tipos de rickettsias, doenças sexualmente transmissíveis, úlceras pépticas causadas pelo *Helicobacter pylori* e no tratamento e prevenção de bactérias usadas como armamento em terrorismo biológico.<sup>2,8</sup> A respeito da utilidade clínica das tetraciclina, estudos recentes têm apontado possíveis novos usos, em especial para tetraciclina, doxiciclina e minociclina. Estes antibióticos têm uma série de propriedades não antibióticas que não foram exploradas durante algum tempo, incluindo propriedades anti-inflamatórias, imunossupressivas, inibição da lipase e colagenase, apoptose, angiogênese, entre outras.<sup>11</sup> Quanto ao sucesso de tetraciclina no tratamento de periodontites, não se sabe ainda se é devido às suas propriedades antibacterianas ou suas propriedades não antibacterianas, ou uma combinação das duas e isso tem sido tema de grande debate.<sup>8</sup> Essas propriedades adicionais têm feito, das tetraciclina, drogas atraentes para uso em uma variedade de situações não infecciosas, tais como acne, rosácea e outras doenças dermatológicas e não dermatológicas.<sup>56-60</sup> A respeito destas propriedades não antibióticas das tetraciclina, demeclociclina tem utilidade clínica adicional no tratamento de SIADH (Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético).<sup>56</sup> A Tabela 4 traz os usos de tetraciclina e tigeciclina na clínica médica, assim como o uso potencial destas drogas. No que se refere ao potencial destas drogas, novos usos podem surgir e fazer com que tetraciclina faça parte do tratamento de novas doenças, ou como droga de escolha, ou como parte da terapia. É interessante ressaltar que tetraciclina ainda são uma opção de tratamento para

diversas situações e como a tigeciclina apresenta boa atividade *in vitro* contra *Neisseria gonorrhoeae*, este uso pode ser recuperado em detrimento a outros antibióticos.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso da tetraciclina e seus derivados na clínica médica tem sido restringido devido ao aparecimento de resistência às tetraciclina em um grupo variado de bactérias. A resistência apresentada pelas bactérias geralmente é cruzada a diversos tipos de classes de antibióticos, até mesmo aos lançados recentemente. Contudo, tetraciclina são ainda bastante úteis no tratamento de diversos tipos de doenças. Tetraciclina possuem propriedades adicionais que não foram exploradas no tempo de sua descoberta, tais como propriedades anti-inflamatórias e, por isso, novas aplicações tem emergido de diferentes laboratórios de pesquisa. Compostos de coordenação contendo tetraciclina são promissores para uso na clínica médica, tanto no tratamento do câncer como no tratamento de doenças infecciosas.

**AGRADECIMENTOS**

Ao CNPq, à FAPEMIG e CAPES pelo apoio financeiro às pesquisas e às bolsas de pós-graduação concedidas.

**LISTA DE ABREVIações**

FDA: Food and Drug Administration  
 ATP: Trifosfato de adenosina  
 RMN: Ressonância magnética nuclear  
 Uv - Vis: Espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível  
 TC: Tetraciclina  
 ATC: Anidrotetraciclina  
 DOX: Doxiciclina  
 OTC: Oxitetraciclina  
 MR: Resistente à meticilina  
 MS: Sensível à meticilina  
 PR: Resistente à penicilina  
 PS: Sensível à penicilina  
 DNA: Ácido desoxirribonucleico  
 RNA: Ácido ribonucleico  
 MeOH: Metanol

**REFERÊNCIAS**

- Shlaes, D. M.; *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2006**, *7*, 167.
- Zhanel, G. G.; Homenuik, K.; Nichol, K.; Noreddin, A.; Vercaigne, L.; Embil, J.; Gin, A.; Karlowsky, J. A.; Hoban, D. J.; *Drugs* **2004**, *64*, 63.
- Speer, B. S.; Shoemaker, N. B.; Salyer, A. A.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1992**, *5*, 387.
- Kasbekar, N.; *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **2006**, *63*, 1235; Peterson, L. R.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *32*, S215.
- Doan, T.-L.; Fung, H. B.; Metha, D.; Riska, P. F.; *Clin. Ther.* **2006**, *28*, 1079.
- Agwuh, K. N.; MacGowan, A.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *58*, 256.
- Chopra, I.; Roberts, M.; *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 260.
- Roberts, M.; *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *36*, 462.
- Frampton, J. E.; Curran, M. P.; *Drugs* **2005**, *65*, 2623.
- Jones, C. H.; Petersen, P. J.; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* **2006**, *3*, 137; Nathwani, D.; *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2009**, *34*, S24.
- Sapadin, A., N.; Fleischmajer, R.; *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *54*, 258.
- Acharya, M. L.; Venitz, J.; Figg, W. D.; Sparreboom, A.; *Drug Resist. Updates* **2004**, *7*, 195.

13. Foroodi, F.; Duivenvoorden, W. C.; Singh, G.; *Anti-Cancer Drugs* **2009**, *20*, 115.
14. Sagar, J.; Sales, K.; Dijk, S.; Taanman, J. W.; Seifalian, A.; Winslet, M.; *World J. Surgical Oncology* **2009**, *7*, 1.
15. French, G. L.; *J. Chemother.* **2008**, *20*, 3; Macgowan, A. P.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 111.
16. Colaizzi, J. L.; Knevel, A. M.; Martin, A. N.; *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1425.
17. Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. A.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *95*, 1001.
18. Guerra, W.; Silva, I. R.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Silveira, J. N.; Fontes, A. P. S.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1627.
19. Lambs, L.; Decock-Le Révérend, B.; Kozłowski, H.; Berthon, G.; *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3001.
20. Duarte, H. A.; Carvalho, S.; Paniago, E. B.; Simas, A. M.; *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 111.
21. Pinsuwan, S.; Alvarez-Nunez, F. A.; Tabibi, E. S.; Yalkowsky, S. H.; *Int. J. Pharm.* **1999**, *181*, 31.
22. Lambs, L.; Brion, M.; Berthon, G.; *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *106*, 151.
23. Brion, M.; Berthon, G.; Fourtellan, J. B.; *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *55*, 47.
24. Jezowska-Bojczuk, M.; Lambs, L.; Kozłowski, H.; Berthon, G.; *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 428.
25. Brion, M.; Lambs, L.; Berthon, G.; *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *123*, 61.
26. Everett, G. W.; Williamson, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2397.
27. Everett, G. W.; Gulbis, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6248.
28. Everett, G. W.; Gulbis, J.; Frank, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1280.
29. Hirschy, L. M.; Van Geil, T. F.; Winefordner, J. D.; Kelly, N. R.; Schulman, S. G.; *Anal. Chim. Acta* **1984**, *166*, 207.
30. Cowan, J. A.; Ohyama, T.; *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3083.
31. Ghandour, M. A.; Azab, H. A.; Hassan, A.; *Monatsh. Chem.* (em alemão) **1992**, *123*, 51.
32. Aly, A. A. M.; Strasser, A.; Vogler, A.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *336*, 91.
33. Khan, A. M.; Musarrat, J.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2003**, *33*, 49.
34. Khan, A. M.; Mustafa, J.; Musarrat, J.; *Mutat. Res.* **2003**, *525*, 109.
35. Jogun, K. H.; Stezowski, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6018.
36. Paula, F. C.; Guerra, W.; Silva, I. R.; Silveira, J. N.; Botelho, F. V.; Vieira, L. Q.; Maia, E. C. P.; *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 2124.
37. Karthikeyan, G.; Mohanraj, K.; Elango, K. P.; *Trans. Metal Chem.* **2004**, *29*, 86.
38. Baker, W. A.; Brown, P. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1314.
39. Guerra, W.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A. P. S.; Le Moyec, L.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 2348.
40. Aly, A. A. M.; Strasser, A.; Vogler, A.; *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 411.
41. Mikuski, C. M.; Fleming, J.; Fleming, D. H.; *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *144*, 9.
42. De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F.; Rocha, W. R.; Zerner, M. C.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, *15*, 2531.
43. De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F.; Zerner, M. C.; *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 1101.
44. Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.; Zerner, M. C.; *J. Chem. Soc. Perkins Trans.* **1998**, *2*, 2519.
45. Dos Santos, H. F.; Xavier, E. S.; Zerner, M. C.; De Almeida, W. B.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2000**, *527*, 193.
46. Dos Santos, H. F.; Marcial, B. L.; De Miranda, C. F.; Costa, L. A. S.; De Almeida, W. B.; *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1594.
47. Wessels, J. M.; Ford, W. E.; Szymczak, W.; Schneider, S.; *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 9323.
48. Dos Santos, H. F.; De Almeida, W. B.; Zerner, M. C.; *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 190.
49. Marcial, B. L.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil, 2009.
50. Marcial, B. L.; Costa, L. A. S.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1437.
51. de Paula, F. C. S.; Carvalho, S.; Duarte, H. A.; Paniago, E. B.; Mangrich, A. S.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *76*, 221; Zakeri, B.; Wright, G. D.; *Biochem. Cell Biol.* **2008**, *86*, 124.
52. Roberts, M. C.; *FEMS Microbiol. Lett.* **2005**, *245*, 195.
53. Felmingham, D.; *J. Chemother.* **2005**, *17*, 5.
54. Schnappinger, D.; Hillen, W.; *Arch. Microbiol.* **1996**, *165*, 359.
55. Townsend, M. L.; Pound, M. W.; Drew, R. H.; *Int. J. Clin. Pract.* **2006**, *60*, 1662.
56. <http://bulario.bvs.br>, acessada em Agosto 2008.
57. Sum, P.-E.; *Curr. Op. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 374.
58. Pasquale, T. R.; Tan, J. S.; *Rev. Anti-Infective Agents* **2005**, *40*, 127.
59. Cunha, B. A.; *Med. Clin. North. Am.* **2006**, *90*, 1089.
60. Jordan, J.; Fernandez-Gomes, F. J.; Ramos, M.; Ikuta, I.; Aguirre, N.; Galindo, M. F.; *Curr. Drug Delivery* **2007**, *4*, 225.