

Relato de caso: pancreatite biliar associada ao uso de tigeciclina em idosa

Case report: biliary pancreatitis associated with the use of tigecycline in elderly woman

Pollyanna Evelyn Ferreira Freitas¹, Nelson Machado do Carmo Junior², Camila Priscila Barbosa Alves³, Josiane Moreira da Costa^{4*}, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento⁵

¹Graduação em Farmácia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Farmacêutica Residente do Hospital Risoleta Tolentino Neves, Minas Gerais; ²Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil, Farmacêutico Clínico Supervisor do Hospital Belo Horizonte, Minas Gerais; ³Graduação em Farmácia e Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso, UFMG; Minas Gerais; ⁴Graduação em Farmácia, UFMG, Mestrado em Saúde e Enfermagem e Doutorando em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, UFMG, Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves; Minas Gerais; ⁵Graduação em Farmácia, UFMG, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João Del-Rei, (UFSJ), Doutorado em Ciências da Saúde, Centro de Pesquisa René Rachou, FIOCRUZ, Minas Gerais

Resumo

Introdução: a tigeciclina é a primeira gliciliciclina aprovada para uso clínico. Possui indicação para o tratamento de infecções complicadas de pele e partes moles, infecções intra-abdominais complicadas causados por microrganismos gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios sensíveis. A pancreatite induzida por tigeciclina tem sido recentemente relatada como reação adversa. **Relato de caso:** trata-se de caso de pancreatite aguda provavelmente induzida por tigeciclina em uma mulher de 72 anos admitida devido a pé de diabético. A paciente passou a apresentar sintomatologia e alterações laboratoriais três dias após o início do tratamento com o agente, sendo diagnosticada com pancreatite biliar induzida por tigeciclina. **Discussão:** a pancreatite aguda medicamentosa apresenta incidência entre 0,1-2% mas ainda há pouca literatura acerca da pancreatite induzida por tigeciclina. Na paciente em questão, o diagnóstico foi reforçado mediante análise de causalidade com o algoritmo de Naranjo indicando relação causal provável para tigeciclina (score=7). Segundo a literatura, a pancreatite induzida pela tigeciclina é de início rápido e os sintomas desaparecem gradualmente após a suspensão do tratamento, conforme detectado no caso relatado. **Conclusão:** pancreatite aguda induzida por tigeciclina ainda é considerado um raro fenômeno, sendo necessária sua investigação, notificação e divulgação.

Palavras-chave: Pancreatite. Antibacterianos. Uso de medicamentos. Efeitos colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

Abstract

Introduction: tigecycline is the first glycylicycline approved for clinical use. It has indication for the treatment of complicated skin and soft tissue infections, complicated intra-abdominal infections caused sensitive gram-positive and gram-negative bacteria and anaerobes. Tigecycline induces pancreatitis has recently been reported as an adverse reaction. **Case report:** this is a case of acute pancreatitis probably induced by tigecycline in a 72 year-old woman admitted due to diabetic foot. The patient presented with symptoms and laboratory results compatible with pancreatitis three days after the start of treatment with the agent, being diagnosed with biliary pancreatitis induced by tigecycline. **Discussion:** drug-induced acute pancreatitis has an incidence of 0.1-2% but there is still little literature on pancreatitis induced by tigecycline. In this patient, the diagnosis was strengthened by causality analysis with the Naranjo algorithm indicating probable relationship with tigecycline (score = 7). According to the literature, pancreatitis induced by tigecycline has quick start and the symptoms gradually disappear after cessation of treatment, as detected in our case. **Conclusion:** acute pancreatitis induced by tigecycline is still considered a rare phenomenon, requiring further investigation, notification and publication.

Keywords: Pancreatitis. Anti-Bacterial Agents. Drug Utilization. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

A tigeciclina foi a primeira e única gliciliciclina aprovada para uso clínico pela FDA (Food and Drug Administration).^{1,2} Este grupo terapêutico foi desenvolvido em resposta ao aumento do número de infecções causadas por bactérias multirresistentes às tetraciclinas.^{1,2} Para tal, foi adicionado

um radical 9-t-butil-glicolamido à posição 9 do núcleo tetracíclico, resultando em uma estrutura análoga que não é excluída do citoplasma bacteriano por bombas de efluxo e permanece ativa contra bactérias que desenvolveram mecanismo de proteção ribossomal, os dois principais mecanismos de resistência às tetraciclinas.^{1,3}

Quando aprovada em 2005, a tigeciclina apresentava indicação para tratamento de infecções complicadas de pele e partes moles, bem como para infecções intra-abdominais complicadas causadas por microrganismos

Correspondente/Corresponding: *Josiane Moreira da Costa – End.: Rua Timbiras, 1942, Apt. 602, Lourdes.– Tel: (31) 9 8411-4560 – E-mail: josyocosta2@yahoo.com.br

gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios sensíveis.^{1,4} À partir de 2009, o agente passou a ter aprovação também para o tratamento de pneumonia comunitária.^{3,4}

A tigeciclina apresenta perfil farmacocinético e de segurança similar ao das tetraciclina, sendo que náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e aumento nos níveis de transaminases hepáticas são as reações adversas mais frequentes associadas ao uso de tigeciclina (frequência >5%).^{3,4} A pancreatite, apesar de ser uma reação adversa historicamente documentada entre usuários de tetraciclina, não foi identificada para a tigeciclina durante seus estudos clínicos, sendo que a frequência de casos de pancreatite para os agentes comparadores (0,3%) foi ainda maior que para os grupos tratados com tigeciclina (0,2%) e a diferença entre as incidências não foi estatisticamente significativa.^{3,5-7} No entanto, este evento adverso induzido pela tigeciclina tem sido relatado recentemente e é compatível com perfil de eliminação primariamente biliar.^{3,7}

Tendo isto em vista, o presente relato de caso aborda a descrição da ocorrência de pancreatite aguda provavelmente induzida pela tigeciclina em um hospital público de ensino, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

RELATO DE CASO

GJC, mulher, 72 anos, negra, 56 Kg, portadora de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Relatava uso domiciliar de metformina 850 mg duas vezes ao dia (BID), glibenclamida 5 mg BID, enalapril 10 mg BID, nifedipino 20 mg BID, atenolol 50 mg uma vez ao dia e insulina NPH. Negava alergia ou reação adversa a medicamentos

Tabela 1 – Exames laboratoriais da admissão hospitalar

EXAME	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Ureia	44 mg/dL	15-40 mg/dL
Creatinina	0.6 mg/dL	0.4-10.3 mg/dL
Magnésio	1.6 mg/dL	1.9-2.5 mg/dL
PCR	151 mg/dL	< 5 mg/dL
HEMOGRAMA		
Leucócitos	31.96 x 10 ³ /μL	4,0 a 11,0 x 10 ³ /μL
Neutrófilos mielócitos	0.64 x 10 ³ /μL	Zero
Neut. Bastonetes	4.15 x 10 ³ /μL	0.0 – 0.5 x 10 ³ /μL
Neut. Segmentados	22.05 x 10 ³ /μL	2.0-7.0 x 10 ³ /μL
Eosinófilos	0.00	0.1-0.5 x 10 ³ /μL
Basófilos	0.00	0.0-0.2 x 10 ³ /μL
Monócitos	0.32 x 10 ³ /μL	0.2-1.0 x 10 ³ /μL
Linfócitos	4.15 x 10 ³ /μL	1.0-3.5 x 10 ³ /μL
Linfócitos atípicos	0.64 x 10 ³ /μL	Zero
Hemácias	3.30 milhões /μL	3.8 – 5.8 milhões /μL
Hemoglobina	9.0 g/dL	12-16.0 g/dL
Hematócrito	27.0%	36-46%

Fonte: Registros de prontuário.

Foi admitida no pronto atendimento do hospital em estudo no dia 17 de abril de 2015 prostrada, hipocorada (+/4+), desidratada e com queixa principal de ferida no pé direito há cerca de 30 dias. No momento da internação, foram realizados exames laboratoriais (Tabela 01), foi aferida a pressão arterial (170x90 mmHg) e mensurada a frequência cardíaca (92 BPM). A paciente foi então diagnosticada com pé diabético infeccioso, quadro de gangrena úmida até o terço proximal da perna direita e sepse. Foi submetida à amputação transfemural direita sob anestesia geral em 17/04/2015.

No mesmo dia da internação, foi iniciada terapia empírica com vancomicina e cefepime. Os antimicrobianos foram utilizados durante 13 dias (até 30/04/2015) e 12 dias (até 29/04/2015), respectivamente. Os demais medicamentos prescritos na admissão encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 – Medicamentos prescritos na admissão

Medicamento	Dose	Posologia	Via de administração	Observação
Morfina	10 mg	4 mg de 4/4 horas	EV	Se dor forte
Metoclopramida	5 mg	10 mg de 8/8 horas)*	EV	Se náusea ou vômito
Tramadol	100 mg	20 gotas de 6/6 horas	VO	
Clonidina	0,10 mg	01 comprimido	VO	Se PAS sistólica > 170 mmHg ou PAD > 100 mg/dL
Ácido acetilsalicílico	100 mg	2 comprimidos às 12 horas	VO	–
Sinvastatina	40 mg	01 comprimido às 20 horas	VO	–
Omeprazol	20 mg	01 cápsula às 06 horas	VO	–
Captopril	25 mg	01 comprimido de 8/8 horas	VO	–
Atenolol	50 mg	01 comprimido às 08 horas	VO	Não administrar se PA < 110/70 mmHg
Anlodipino	5 mg	01 comprimido de 12/12 horas	VO	Não administrar se PA < 110/70 mmHg
Dipirona	500 mg	1 amp. 6/6 horas	EV	–
Vancomicina	500 mg	1000 mg 12/12h	EV	–
Cefepime	1000 mg	1000 mg 8/8h	EV	–

* EV: endovenoso; VO: via oral; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Fonte: Registros de prontuário.

No dia 05/05/2015, JGC apresentou piora no coto operatório, com secreção purulenta. No dia 12/05/2015 a paciente foi submetida a um novo procedimento cirúrgico para fechamento do coto quando também foi realizada

coleta de tecidos profundos para análise microbiológica. As culturas dos tecidos evidenciaram crescimento dos seguintes microorganismos: *Enterobacter cloacae* sensível à amicacina e meropenem, *Acinetobacter baumannii* sensível à amicacina e tigeciclina e *Staphylococcus haemolyticus* sensível à vancomicina. Frente a estes resultados, a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) sugeriu a introdução da terapia com tigeciclina (100 mg de 12/12 horas por via intravenosa) e amicacina (1.250 mg, uma vez ao dia, por via intravenosa), que foram iniciadas no dia 18/05/2015.

A partir do terceiro dia de tratamento (21/05/2015), GJC começou a relatar gosto amargo na boca, perda de apetite e apresentar vômitos de caráter bilioso bem como evacuações pastosas e volumosas, que se tornaram mais frequentes ao longo dos seis dias seguintes. Esses episódios foram presenciados pelos técnicos de enfermagem da unidade e relatados no prontuário da paciente.

No dia 27/05/2015, após a discussão da farmacêutica clínica com a equipe médica foi solicitado ultrassom abdominal e revisão laboratorial das enzimas pancreáticas (Tabela 3). O exame de ultrassom revelou colelitíase e microcolelitíase sem sinais de colecistite ou alterações no pâncreas. A paciente foi então diagnosticada com pancreatite biliar sendo que no decorrer da investigação, foi realizada análise de causalidade com aplicação do Algoritmo de Naranjo (Tabela 4) pela farmacêutica clínica que gerou score equivalente a sete. Frente a esses resultados, a equipe multiprofissional da unidade constatou que a tigeciclina era a provável causa da pancreatite biliar e optou pela retirada do medicamento no dia 28/05/2015.

Após a suspensão da tigeciclina, foram realizados novos exames (Tabela 3), observando-se o desaparecimento dos sintomas relatados pela paciente e melhora do estado clínico dois dias após a suspensão do antimicrobiano. GJC teve alta da instituição dia 01/06/2015 não sendo possível acompanhar a queda dos valores das enzimas pancreáticas e hepáticas após este período.

Tabela 3 – Resultados laboratoriais para diagnóstico de pancreatite medicamentosa

Exame realizado	Resultados				Valor de Referência
	24/04/2015	27/05/2015	28/05/2015	29/05/2015	
Alanina aminotransferase (TGP)	34 U/L	-	33	-	4-38 U/L
Aspartato aminotransferase (TGO)	124 U/L	-	28	-	27-100 U/L
Gama glutamiltransferase (GGT)	295	367	352	-	0-27 U/L
Bilirrubina total	0.40 mg/dL	0.60	0.7	0.7	0.2-1.3 mg/dL
Bilirrubina direta	0.40 mg/dL	0.50	0.5	0.5	0.0-0.3 mg/dL
Bilirrubina indireta	0.0 mg/dL	0.10	0.2	0.2	até 1.2 mg/dL
Fosfatase alcalina	-	107 U/L	109	-	27-100 U/L
Amilase	52 U/L	111 U/L	98 U/L	106 U/L	10 - 125 U/L
Lipase	125U/L	362 U/L	393 U/L	607 U/L	13 - 60 U/L

Fonte: Registros de prontuário.

Tabela 4 – Algoritmo de Naranjo

Questões	Sim	Não	Desconhecida	Soma
1 – Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	1	0	0	1
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	2	-1	0	2
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	1	0	0	1
4. A reação reapareceu quando da sua readministração?	2	-1	0	0
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	2	0	2
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	1	0	0
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	1	0	0	0
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	1	0	0	0
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	1	0	0	0
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0	1
Soma total				7

Fonte: Algoritmo de Naranjo e Registros de prontuário.

DISCUSSÃO

A pancreatite aguda é a presença histológica de inflamação do parênquima pancreático e apresenta diversas etiologias, incluindo pancreatite biliar (40%) e alcoolismo (35%) que são suas causas mais frequentes.^{7,8} A pancreatite aguda medicamentosa apresenta incidência entre 0,1% e 2% e tem sido associada com vários agentes como as tetraciclinas, isoniazida, macrolídeos, metronidazol, propofol e inibidores da enzima de conversão da angiotensina.⁷

Verifica-se na literatura um número reduzido de estudos que atribuíram a ocorrência de pancreatite aguda ao uso de tigeciclina e sua incidência estimada encontra-se entre 0,1-1%.^{5,6,9} Os estudos apontam a pancreatite aguda como umas das reações adversas raras da tigeciclina. O mecanismo pelo qual a tigeciclina induz a pancreatite ainda não foi elucidado. Porém, devido às semelhanças entre as tetraciclinas e a tigeciclina, acredita-se que a reação esteja relacionada à toxicidade direta do agente.^{5,6,9}

De acordo com os relatos de caso publicados, a maioria dos pacientes reportaram náuseas e dor abdominal após o início da farmacoterapia com o antimicrobiano e, em geral, o início da reação variou entre 6 e 14 dias.^{6,7,10} A paciente, à qual o nosso estudo refere, começou a relatar sintomatologia característica de pancreatite após três dias de uso da tigeciclina. Isso indica um início um pouco mais

abrupto, conforme detectado por Hung et al.⁷ também em uma paciente idosa.

Dos medicamentos utilizados pela paciente observou-se que somente o tramadol e a tigeciclina apresentavam relatos na literatura de pancreatite como reação adversa. Como a paciente já estava em uso do tramadol desde a sua admissão na instituição e não havia relatado reações adversas ao medicamento até o momento, identificou-se uma associação dessa reação adversa mais forte com a tigeciclina, sendo esta a causadora mais provável da pancreatite biliar mediante análise causal com algoritmo de Naranjo escore 7 (provável relação causal com tigeciclina). A suspeita foi reforçada após detectada melhora dos sintomas frente à suspensão do tratamento.

Segundo a literatura, os sintomas da pancreatite induzida pela tigeciclina desaparecem de 2-5 dias após a suspensão do tratamento. Já a normalização dos valores enzimáticos estão relacionados a características individuais e não dependem do grau de elevação das enzimas.⁷

O nosso estudo apresentou como limitação o não acompanhamento da paciente após a alta hospitalar, não sendo possível observar a ocorrência da normalização dos valores enzimáticos ou a ausência total de relato de dor abdominal. Outra limitação foi a impossibilidade de reintrodução do medicamento na terapia (por questões éticas) para observar a reincidência dos sintomas (rechallange).

Declaramos não haver conflito de interesse em nossa pesquisa.

CONCLUSÃO

Pancreatite aguda induzida por tigeciclina ainda é considerado um evento adverso incomum, mas com relato crescente na literatura. Desta forma, é importante monitorar sintomas de dor abdominal durante o tratamento com

tigeciclina e investigar os níveis de amilase e lípase caso os sintomas estejam em consonância com o quadro de pancreatite aguda para evitar complicações que podem ser fatais.

REFERÊNCIAS

1. SEPUTIENE, V. et al. Tigecycline – how powerful is it in the fight against antibiotic-resistant bacteria?. *Medicina (Kaunas)*, Lituania, v. 46, n. 4, p. 240-248, 2010.
2. NOSKIN, G. A. Tigecycline: a new glycycline for treatment of serious infections. *Clin. infect. Dis.*, Oxford, v. 41, n. 5, p. 303-314, 2005.
3. OKON, E. et al. Tigecycline-related pancreatitis: a review of spontaneous adverse event reports. *Pharmacotherapy*, Newark, v. 33, n. 1, p. 63-68, 2013.
4. WYETH PHARMACEUTICS. **Tygacil (label)**. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, 2009. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021821s043lbl.pdf. Acesso em: May 2016.
5. MC GORVEN, P. C. et al. Pancreatitis in tigecycline phase 3 and 4 clinical studies. *J. antimicrob. chemother.*, Oxford, v. 69, n. 3, p. 773-778, 2013.
6. GILSON, M. et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. *Scand. j. infect. dis.*, Londres, v. 40, n. 8, p. 681-683, 2008.
7. HUNG, WY. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int. j. antimicrob. agents*, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 486-489, 2009.
8. MEKITARIAN-FILHO, E. et al. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J. pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 88, n.2, p. 101-114, 2012.
9. MAROT, J. C. et al. Tigecycline – induced acute pancreatitis: about two cases and review of the literature. *Acta clin. Belg.*, Bélgica, v. 67, n. 3, p. 67-73, 2012.
10. MASCARELLO, M. et al. Acute necrotizing pancreatitis related to tigecycline. *J. antimicrob. chemother.*, Oxford, v. 67, n. 5, p. 1296-1297, 2012.

Submetido em: 01/11/2016

Aceito em: 13/09/2017