

GLICOPEPTÍDEOS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

Recebido em: 18/09/2023

Aceito em: 20/10/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i10.2023-026

Brenda Castro de Matos¹
Yasmin Castilho Barbosa da Silva²
Elizianne Andrade Burton³
Mírian Brasil Magalhães de Oliveira⁴
Liliane Rosa Alves Manaças⁵
Rebeka Caribé Badin⁶

RESUMO: O uso indiscriminado dos antimicrobianos tem gerado um problema significativo na saúde pública, acarretando impactos negativos como fracasso na farmacoterapia frente as infecções bacterianas e aumentos nos custos assistenciais. Esta revisão narrativa tem como objetivo descrever as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e aplicações clínicas dos principais antibióticos pertencentes a classe dos glicopeptídeos. A busca de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/PUBMED), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A vancomicina e a teicoplanina são fármacos de primeira linha no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas com resistência a outros antibióticos. Ambos apresentam estruturas cíclicas complexas, contendo aminoácidos ligados a grupos de carboidratos que lhe conferem propriedades únicas. A administração dos glicopeptídeos deve ponderar fatores relacionados ao paciente como faixa etária, função renal, desnutrição e obesidade devido a sua heterogeneidade farmacocinética, por isso o monitoramento sérico é recomendado para assegurar concentrações plasmáticas efetivas. Diante do exposto, o uso adequado e baseado em evidência científica dessa importante classe de antibióticos visa otimizar o tratamento farmacoterapêutico e diminuir o avanço da resistência bacteriana.

PALAVRAS-CHAVE: Glicopeptídeos; Farmacologia; Resistência Bacteriana.

¹ Graduanda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas. Universidade Federal do Amazonas (UFAM). E-mail: brendacastrom19@gmail.com

² Graduanda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas. Universidade Federal do Amazonas (UFAM). E-mail: yasmincastilho01@gmail.com

³ Residente em Farmácia pelo Programa em Atenção ao Paciente Adulto Neurocirúrgico em UTI do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV – UFAM - EBSERH). E-mail: liziburton@gmail.com

⁴ Mestre em Ciências e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Ceará. Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV - UFAM). E-mail: mirian.oliveira@ebserh.gov.br

⁵ Doutora em Química Biológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Instituto Nacional do Câncer (INCA-HCII). E-mail: lmanacas@inca.gov.br

⁶ Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco. Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (HUGV - UFAM). E-mail: rebekaaalves@hotmail.com

GLYCOPEPTIDES: PHARMACOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL APPLICATIONS

ABSTRACT: The indiscriminate use of antimicrobials has generated a significant problem in public health, causing negative impacts such as failure in pharmacotherapy against bacterial infections and increases in healthcare costs. This narrative review aims to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and clinical applications of the main antibiotics belonging to the class of glycopeptides. The search for articles was carried out in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS/PUBMED), SciELO (Scientific Electronic Library Online), and Virtual Health Library (BVS). Vancomycin and teicoplanin are first-line drugs in infections caused by gram-positive bacteria it resistant to other antibiotics. Both have complex cyclic structures containing amino acids linked to carbohydrate groups that give them unique properties. The administration of glycopeptides must consider patient-related factors such as age group, renal function, malnutrition, and obesity due to its pharmacokinetic heterogeneity. Therefore, serum monitoring is recommended to ensure effective plasma concentrations. Thus, the proper use based on scientific evidence of this important class of antibiotics aims to optimize pharmacotherapeutic treatment and reduce the progress of bacterial resistance.

KEYWORDS: Glycopeptides; Pharmacology; Bacterial Resistance.

GLICOPEPTIDOS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

RESUMEN: El uso indiscriminado de antimicrobianos ha generado un problema importante en la salud pública, provocando impactos negativos como el fracaso en la farmacoterapia contra las infecciones bacterianas y el aumento de los costos sanitarios. Esta revisión narrativa tiene como objetivo describir las propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y aplicaciones clínicas de los principales antibióticos pertenecientes a la clase de los glicopéptidos. La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes bases de datos: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS/PUBMED), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La vancomicina y la teicoplanina son fármacos de primera línea en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas resistentes a otros antibióticos. Ambos tienen estructuras cíclicas complejas, que contienen aminoácidos unidos a grupos de carbohidratos que les otorgan propiedades únicas. La administración de glicopéptidos debe considerar factores relacionados con el paciente, como el grupo de edad, la función renal, la desnutrición y la obesidad debido a su heterogeneidad farmacocinética, por lo que se recomienda el monitoreo sérico para asegurar concentraciones plasmáticas efectivas. En vista de lo anterior, el uso adecuado basado en la evidencia científica de esta importante clase de antibióticos tiene como objetivo optimizar el tratamiento farmacoterapéutico y reducir la propagación de resistencias bacterianas.

PALABRAS CLAVE: Glicopéptidos; Farmacología; Resistencia Bacteriana.

1. INTRODUÇÃO

Conforme a OMS (Organização Mundial da Saúde), a resistência a antimicrobianos refere-se à capacidade dos microrganismos de se modificarem e resistirem quando

estão expostos a esses medicamentos, sejam de origem natural ou sintética, empregues em diversas infecções (DA SILVA *et al.*, 2020).

O uso indiscriminado dos antimicrobianos tem gerado um problema significativo na saúde pública, incluindo os antibióticos que foram utilizados no combate as infecções secundárias ao COVID-19. Muitas vezes, esse emprego foi exagerado e inadequado, o que gerou uma alerta global sobre os riscos e o impacto no aumento da resistência microbiana (VIDAL *et al.*, 2021; KARAMI *et al.*, 2021; GRAU *et al.*, 2021 HUGHES *et al.*, 2020; ANVISA, 2020; VIEIRA; VIEIRA, 2017).

Para combater esse problema, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU) elaboraram recomendações e estabeleceram a Coordenação Interagencial sobre Resistência Antimicrobiana. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reforçou que haja a retenção de prescrições para aquisição de antibióticos como medida de controle da resistência antimicrobiana, medida atualizada em 2021 pela RDC nº 44/2010. O objetivo dessas medidas é conscientizar sobre a resistência dos microrganismos, através de informações baseadas em evidências científicas, vigilância e pesquisa, além de promover cuidados para prevenção de infecções, uso adequado de medicamentos e adoção de imunização (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2021).

A capacidade de modificação e resistência a antimicrobianos é um fenômeno que pode ser intrínseco ou adquirido. A resistência intrínseca ocorre quando a bactéria possui características enzimáticas ou estruturais que proporcionam resistência ao antimicrobiano administrado, e a resistência adquirida acontece quando um novo gene é expresso, na maioria das vezes por mutação ou transmissão de material genético (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Dentre os mecanismos de resistência bacteriana, podemos citar, inativação enzimática, alteração do local de ligação do antibiótico, alteração no sistema de transporte celular/porinas e uso de bombas de efluxo (PELUSO *et al.*, 2021).

Dentre as principais classes de antibióticos em uso clínico, estão os de origem natural e seus derivados semi-sintéticos, os quais podem ser classificados em β -lactâmicos, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, glicopeptídeos e estreptograminas (BLASCOVICH *et al.*, 2018).

Os glicopeptídeos são antibióticos utilizados para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas, pois apresentam pouca atividade contra bactérias gram-negativas (VELASCO *et al.*, 2018; BLASCOVICH *et al.*, 2018). Esta classe de

antibióticos tem despertado um interesse crescente na área farmacêutica devido às suas propriedades únicas e seu potencial terapêutico. Suas estruturas cíclicas complexas, compostas por uma sequência de aminoácidos ligada a grupos de açúcares, exibem uma variedade de características farmacológicas importantes. A ligação de grupos glicosilados aos peptídeos pode melhorar a sua estabilidade, biodisponibilidade e seletividade para alvos específicos. Além disso, podem influenciar a solubilidade, a farmacocinética e a interação com receptores, permitindo um melhor direcionamento e eficácia terapêutica (GERALDO, 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa dos principais antibióticos pertencentes a classe dos glicopeptídeos, com destaque para os aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e aplicabilidade clínica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual as seguintes bases de dados foram consultadas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/PUBMED), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem limite de tempo e abrangendo conteúdo científico nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: glicopeptídeos, vancomicina, teicoplanina, glycopeptide, vancomycin e teicoplanin.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA/ DESENVOLVIMENTO

3.1 Classe dos Glicopeptídeos

Os glicopeptídeos apresentam ação bactericida, impedindo a formação do peptidoglicano e a incorporação deste na parede celular das bactérias. Isso resulta em uma parede celular deficiente, levando à fragilização da bactéria e impossibilitando sua resistência às pressões osmóticas, consequentemente, as bactérias são incapazes de sobreviver e acabam morrendo (BLASKOVICH *et al.*, 2018).

A vancomicina e a teicoplanina são glicopeptídeos com relevância farmacêutica e se tornaram fármacos de primeira linha no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas com resistência a antibióticos (STOGIOS; SAVCHENKO, 2020).

A vancomicina é um antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas graves, incluindo aquelas resistentes a outros agentes antibacterianos. É composta por um

núcleo peptídico ao qual são ligados grupos de carboidratos, conferindo-lhe alta atividade antibacteriana e seletividade (STOGIOS; SAVCHENKO, 2020).

Por sua vez, a teicoplanina também é um antibiótico glicopeptídeo usado para tratar infecções bacterianas graves causadas por bactérias gram-positivas, principalmente cepas de *Staphylococcus aureus*, incluindo *Staphylococcus aureus* susceptível a meticilina (MSSA) e resistente a meticilina (MRSA) (WATANABE *et al.*, 2021). No entanto, apresenta algumas vantagens em relação à vancomicina, sendo um dos principais benefícios da teicoplanina a sua menor nefrotoxicidade, quando comparada a vancomicina (KATO-HAYASHI *et al.*, 2019). Além disso, a teicoplanina oferece a conveniência de uma posologia mais prática e a opção de administração intramuscular, permitindo uma desospitalização mais segura do paciente, tornando-a amplamente utilizada no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

3.2 Vancomicina

A vancomicina foi o antimicrobiano pioneiro da classe dos glicopeptídeos a ser inserido na prática clínica, possui propriedade de atuação em bactérias gram-positivas e algumas anaeróbias, inicialmente isolada de um microrganismo conhecido por *Amycolaptosis orientalis* (1953). *A priori* sua utilização não era em larga escala por conta da nefrotoxicidade intrínseca e ausência de vantagem sobre outros antimicrobianos até então, porém a partir da década de 80, com o aparecimento das primeiras cepas resistentes, principalmente MRSA e *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, além do seu diferencial que foi a eficácia no tratamento de enterocolite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, seu emprego passou a ser consideravelmente aplicado (GAMBOA, 2021; DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE, 2015).

Devido a sua estrutura química (Figura 1), a vancomicina possui limitação quanto à absorção por via oral. Sendo assim, sua administração é praticamente exclusiva por via intravenosa com infusão intermitente, na maioria das vezes. Considerando o desconforto, dor e irritabilidade do conteúdo em contato com o tecido, além da probabilidade significativa de necrose tecidual, a via intramuscular não é cogitada (GAMBOA, 2021; AVENT *et al.*, 2012). Seu emprego no tratamento de enterocolite, constitui uma exceção, com a utilização da via oral devido a comprovação através de estudos científicos que embasaram a criação de *guidelines* e protocolos de orientação emitidos por entidades competentes,

O alcance de penetração e a distribuição da vancomicina dependem do local e grau da inflamação, ainda que, fisiologicamente, as maiores concentrações plasmáticas sejam encontradas nos líquidos ascítico, pericárdico e pleural, além da grande permeabilidade para atravessar a placenta e se difundir no leite materno (VANDECASTEELE; DE VRIESE; TACCONELLI, 2013).

A nefrotoxicidade é o efeito adverso concentração-dependente mais corriqueiro com o uso da vancomicina, sendo assim, os ajustes de posologia e o monitoramento rigoroso das doses do antimicrobiano em pacientes com insuficiência renal são imprescindíveis para minimizar o gradativo comprometimento deste sistema. Estudos anteriores demonstraram que a incidência da nefrotoxicidade é apresentada em valores de concentração plasmática superiores a 15mcg/mL, em contrapartida, valores inferiores a 10 mcg/mL parecem estar relacionados a doses subterapêuticas culminando na ineficácia do tratamento e possível aumento da resistência bacteriana (WESNER *et al.*, 2013; AVENT *et al.*, 2013; BOSSO *et al.*, 2011).

3.4 Resistência a Vancomicina

A despeito de ser um antimicrobiano de uso exclusivamente hospitalar, sua utilização apresentou uma ascensão problemática nos últimos anos, aumentando sua exposição a diversos microrganismos, o que gerou uma pressão seletiva, e consequentemente resistência bacteriana gradativa e alarmante. Além do consumo não ter sido reduzido, dentro deste período não houve desenvolvimento de novos antimicrobianos que pudessem substituí-la e dar início a um processo de descalonamento de exposição (OLIVEIRA *et al.*, 2021; DOS SANTOS; DE PAIVA; ANDRADE, 2021; LIN; YEH; LEVINE, 2016).

Quanto à resistência bacteriana relacionada à vancomicina, sabe-se de forma mais elucidada que esta parece ser desenvolvida pelo mecanismo de aquisição dos genes denominados "Van", por parte das bactérias, causando alteração do sítio de ligação alvo da vancomicina (terminal D-alanil-D-alanina). O aminoácido terminal D-alanina pode ser substituído por D-lactato (pelos genes *VanA*, *VanB* e *VanD*) ou por D-serina (pelos genes *VanC*, *VanE* e *VanG*). Desta forma, a atividade de inibição da polimerização da parede celular bacteriana, com consequente rompimento, é bloqueada, reduzindo de modo drástico sua atividade antimicrobiana (SCHUMANN, 2011). Em 2017, A Comissão Europeia de Testes de Sensibilidade Antimicrobiana – EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) determinou alguns microrganismos sensíveis à

vancomicina como *Staphylococcus spp.* e *Clostridium difficile*, contanto que a CIM (concentração inibitória mínima) destes seja $\leq 2\text{mg/L}$, e ainda *Enterococcus spp.* com CIM $\leq 4\text{mg/L}$ (DA CUNHA *et al.*, 2021).

Durante muito tempo acreditou-se que a vancomicina possuía índices farmacodinâmicos iguais aos dos antimicrobianos beta-lactâmicos, ou seja, com atividade tempo-dependente, considerando que sua eficácia estava atrelada ao tempo em que concentração permanecia acima da CIM, esta afirmação foi verificada e reelaborada, tendo em vista a melhor predição da eficácia por meio da relação AUC_{24}/CIM (razão entre a área total sob a curva concentração- tempo ao longo de 24 h e a CIM) (KHOEI *et al.*, 2019; KAMEL *et al.*, 2017).

3.5 Vancocinemia – Monitoramento Sérico

Se por um lado as doses subterapêuticas trazem como consequência a ineficácia da antibioticoterapia, além da maior probabilidade de resistência bacteriana, por outro lado, as doses acima da concentração necessária para o tratamento, denominadas tóxicas ou supraterapêuticas estão relacionadas à nefrotoxicidade, o que agrava o estado fisiológico do paciente e provavelmente estende seu tempo de internamento hospitalar devido a eventos inconvenientes como insuficiência renal e diálise, além de levar ao aumento do índice de mortalidade. Na ótica da farmacoeconomia, todas as situações supracitadas causam um aumento significativo dos custos hospitalares, porém, por serem situações passíveis de prevenção, estes gastos também se tornam evitáveis (JEFFRES, 2017).

O monitoramento da concentração plasmática da vancomicina no sangue em um determinado tempo de tratamento é denominado vancocinemia. Este método é caracterizado pela mensuração quantitativa do fármaco na corrente sanguínea. A amostra biológica é coletada de pacientes em tratamento com o antimicrobiano, objetivando detectar a concentração sérica presente e avaliar a necessidade de ajuste da mesma para alcançar as concentrações adequadas com a finalidade de proporcionar uma antibioticoterapia eficaz e segura (CHAN *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2014).

A recomendação do monitoramento sérico é indicada para pacientes que estão em tratamento com vancomicina previsto por tempo superior a 48 horas, bem como os pacientes com condições fisiológicas prejudiciais como insuficiência renal, infecções graves, desnutrição, obesidade, além dos idosos e crianças, pois todos estes dispõem de uma

característica em comum: a variabilidade no volume de distribuição do antimicrobiano (AL-SULAITI *et al.*, 2019).

Em pacientes com insuficiência renal algumas mudanças nas etapas farmacocinéticas podem ocorrer, e isso geralmente se deve ao evento da hemodiálise que altera o volume de distribuição dos fármacos no organismo dos indivíduos que necessitam se submeter a esta modalidade de filtração venosa, além da instabilidade e oscilação na concentração da albumina sérica, dificultando o alcance do valor de 15 a 20mg/L descrito nos esquemas de farmacoterapia. (KHOEI *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2020).

Em pacientes obesos, por conta das alterações fisiológicas que esta condição interfere à farmacocinética dos antimicrobianos, as dosagens plasmáticas devem ser avaliadas minuciosamente, principalmente devido ao fato dessa abordagem ser pouco explorada em indivíduos que possuem esta comorbidade. Lin, Yeh & Levine, 2016, em seu estudo demonstraram a discrepância das doses de manutenção para alcance de concentração plasmática terapêutica adequada em pacientes obesos e não obesos, tendo como resultado a maior velocidade na metabolização e excreção do antimicrobiano dentro de 24 horas, indicando a necessidade de monitorização e ajuste de dose para que não ocorra um evento de dose subterapêutica e ineficácia do tratamento.

Pacientes queimados também estão dentro do grupo de monitoramento rigoroso devido à lesão e comprometimento tecidual pela queimadura, acarretando o aumento da depuração da vancomicina e conseqüente dificuldade no alcance da concentração sérica terapêutica do antimicrobiano. Desta forma, o estabelecimento adequado da concentração sérica proporciona um tratamento efetivo e a recuperação do paciente sem sua exposição desnecessária a doses excessivas e provável toxicidade (VERAS; NÒBREGA, 2019; CHAN *et al.*, 2018; FERREIRA *et al.*, 2014).

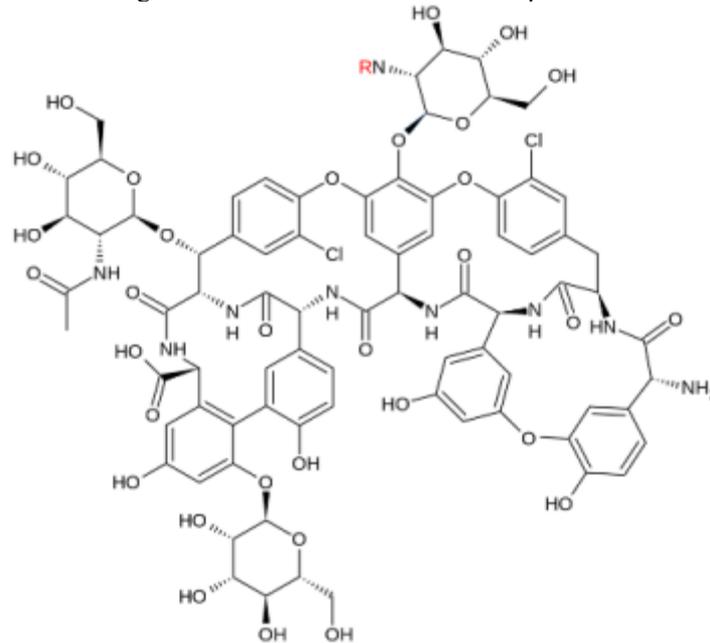
Vale ressaltar que a ototoxicidade, apesar de menos comum, também pode ser desenvolvida pelo uso da vancomicina em doses excessivas, porém este evento parece estar adicionalmente relacionado à predisposição ou variabilidade genética do paciente (ZAMONER *et al.*, 2019).

Sabendo-se que as singularidades dos pacientes podem alterar os processos farmacocinéticos dos fármacos de modo geral, as práticas clínicas a beira-leito devem ser qualificadas por meio do uso de informações mais detalhadas sobre os medicamentos prescritos, viabilizando uma antibioticoterapia adequada e individualizada e, produzindo resultados clínicos efetivos (JEFFRES, 2017).

3.6 Teicoplanina

A Teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico descoberto depois da vancomicina (Figura 2), relatado pela primeira vez em 1978 e, em seguida, introduzido para uso clínico em 1988 e 1998 para tratamento de infecções gram-positivas na Europa (MARCONE *et al.*, 2018).

Figura 2. Estrutura molecular da Teicoplanina



Fonte: VIMBERG, 2021

3.7 Propriedades Farmacocinéticas/ Farmacodinâmicas

Em consequência de ser um medicamento que não pode ser absorvido por via oral, geralmente é administrado por via intramuscular ou intravenosa. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e tem uma taxa de vinculação de aproximadamente 90%. Apresenta boa permeabilidade tecidual e distribui-se principalmente no pulmão, miocárdio e tecidos ósseos, porém, pouco permeia o líquido cefalorraquidiano (LCR). Apresenta uma longa meia vida plasmática e sua forma não metabólica é excretada principalmente pelo rim (YI-FAN L *et al.*, 2023).

Concentrações séricas efetivas de teicoplanina precisam ser obtidas nos estados iniciais das intervenções terapêuticas para que o tratamento de infecções por bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) sejam bem-sucedidas. Além disso, é interessante considerar que a dosagem subterapêutica também é um fator de risco para a resistência à glicopeptídeos. Portanto, é relevante que os

parâmetros farmacocinéticos/ farmacodinâmicos (PK/PD) sejam observados para que o tratamento da teicoplanina seja melhorado e atinja resultados clinicamente relevantes (WATANABE *et al.*, 2021; WEINBREN; STRUTHERS, 2002).

Por ser um antibiótico hidrofílico, eliminado por via renal e altamente ligado a proteínas plasmáticas, apresenta alta variabilidade farmacocinética (PK) na presença de várias condições fisiopatológicas (por exemplo, em pacientes com malignidade hematológica) e em crianças (ERVILHA *et al.*, 2004). Além disso, fatores como função renal, taxa de filtração glomerular e meia-vida longa, influenciam nessa variabilidade farmacocinética em adultos e principalmente em crianças (HAGIHARA, *et al.*, 2012). Apresenta alta ligação com as proteínas plasmática (90%), sua excreção ocorre principalmente pela via renal. Conforme pesquisas anteriores, concentrações séricas de 10- 30 mg/L foi considerado alvo para o tratamento bem-sucedido. A fase de distribuição ocorre de forma rápida, porém, em alguns tecidos ocorre mais lentamente, possui meia-vida longa que varia de 30-180h (GAO *et al.*, 2020; WILSON, 2012; HAGIHARA, *et al.*, 2012).

Em consequência da teicoplanina apresentar uma meia-vida de eliminação longa, demanda muito tempo para atingir a concentração de equilíbrio. Portanto, as doses de ataques são necessárias para atingir rapidamente uma concentração sérica efetiva (GAO, *et al.*, 2020). Em relação a isso, ao contrário do citado por alguns autores, as doses de ataque da teicoplanina não devem ser ajustadas apenas para o peso corporal, mas também ajustadas de acordo com a função renal do paciente, a fim de evitar níveis excessivos do medicamento em pacientes com insuficiência renal. Também é interessante apontar que a dosagem de manutenção deve ser correlacionada com o parâmetro de albumina sérica, pois caso haja hipoalbumemia, a taxa de ligação da teicoplanina com a albumina será menor, o que acarretará maior percentual desse antibiótico na forma livre (BYRNE *et al.*, 2017).

Estratificar a dosagem de acordo com a função renal é importante, uma vez que se sabe que o medicamento é quase completamente eliminado por via renal. Os regimes de dosagens propostos estratificados foram associados a uma alta probabilidade de atingir e manter as concentrações mínimas alvo da teicoplanina (WILSON, 2012).

Estudos com pacientes que apresentaram malignidade hematológica relatam que doses de teicoplanina tanto de ataque, quanto de manutenção podem ser mais altas, pois os regimes de dosagem padrão de teicoplanina para esses pacientes geralmente não são adequados (BYRNE *et al.*, 2017).

3.8 Potencial Terapêutico da Teicoplanina na infecção por SARS-CoV2

Estudos prévios relatam atividade antiviral da teicoplanina contra os seguintes vírus: HIV1, Ebola, SARS-Cov1 e MERS-CoV (VIMBERG, 2021; ZHANG et al., 2020). Estudos avaliando a atuação da teicoplanina “in vitro” contra o vírus SARS-CoV2, e levando em consideração suas propriedades farmacocinéticas, principalmente na fase de distribuição, indicaram que a teicoplanina poderia apresentar uma boa eficácia contra infecção causada pelo SARS-CoV2 (VIMBERG, 2021).

Romeral *et al.* (2020) descreve que a ação da teicoplanina ocorre na fase inicial do ciclo de vida do vírus, pois reprime o evento de clivagem da proteína de pico viral pela catepsina L nos endossomos tardios, acarretando a não liberação de RNA viral genômico, que por sua vez, impossibilita a replicação viral.

Segundo Zhang *et al.* (2020), dose usuais de 400 mg/dia de teicoplanina podem não apresentar o efeito terapêutico esperado para pacientes com COVID-19. Caso esse fato ocorra, a dose pode ser otimizada para 800 a 1200 mg/dia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os glicopeptídeos têm despertado um interesse crescente na área farmacêutica devido às suas propriedades únicas e seu potencial terapêutico. A vancomicina e a teicoplanina apresentam estruturas cíclicas complexas, contendo aminoácidos ligados a grupos de carboidratos. A administração dos glicopeptídeos deve ponderar fatores relacionados ao paciente como faixa etária, função renal, desnutrição e obesidade devido a sua heterogeneidade farmacocinética, por isso o monitoramento sérico é recomendado para assegurar concentrações plasmáticas efetivas. Na rotina clínica ambos os antibióticos são principalmente utilizados no tratamento de infecções bacterianas graves causadas por bactérias gram-positivas.

REFERÊNCIAS

AL-SULAITI, F. K. et al. Clinical and pharmacokinetic outcomes of peak-trough-based versus trough-based vancomycin therapeutic drug monitoring approaches: a pragmatic randomized controlled trial. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. European journal of drug metabolism, 44 p. 639-652, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919233>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

ANVISA. Pandemia pode aumentar o risco de resistência microbiana: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/pandemiapodeaumentaro-risco-de-resistencia-microbiana>.

AVENT, M. L. et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Internal Medicine Journal*, v. 44, n. 2, p. 110-119, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185970>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

BAUER, M. P.; KUIJPER, E. J.; DISSEL, J. T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. V. 15, n. 12, p.1067–1079, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19929973>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

BLASKOVICH, M. A. T. et al. Developments in Glycopeptide Antibiotics. *Infection Diseases*, v. 4, n.5, p. 715-735, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363950>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

BOSSO, J. A. et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: A prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother*. V. 55, n. 12, p. 5475-9, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2194>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde – MS. Portaria nº 2.616 de 12/05/1998, acesso em: 29 de novembro. 2021.

BYRNE, C. J. et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin and attainment of pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in adult patients with hematological malignancy. *Clinical Microbiology in infection*, v. 9 n. 23, p. 674e7-674e13, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267636>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

CHAN, J. O. S. et al. Barriers and facilitators of appropriate vancomycin use: prescribing contexto is key. *European journal of clinical pharmacology*, v. 74, n. 11, p. 1523-1529, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056569>. Acesso em: 17 de julho. 2023.

CRUZ, D. S. G. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de Clostridioides (*Clostridium difficile*) ao metronidazol, vancomicina e moxifloxacina isolados de animais e seres humanos em Minas Gerais, Brasil. 2021. Programa de Pós Graduação em Ciência Animal (Escola de Veterinária) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/35990>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

DA CUNHA, M. M. B. et al. Clearance de creatinina: um estudo comparativo de cinco equações para estimar a taxa de filtração glomerular em paciente ambulatoriais em um serviço público de saúde. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 9, 2021.

Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17875>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

DA SILVA, R. A. et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde debate*, v. 44, n. 126, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>>. Acesso em: 03 de julho. 2023

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. Prevenção e Controle de Colonização e Infecção por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados. *Direção Geral de Saúde*, p. 1-24, 2015.

DOS SANTOS, M. A.; DE PAIVA, I. C.; ANDRADE, E. G. S. Enterococcus resistente a vancomicina (vre): perfil geral. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 4, n. 8, p. 127–139, 2021. Disponível em: <https://zenodo.org/record/4613828>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

ERVILHA, E. et al. Teicoplanin In Patients With Acute Leucaemia Na Febrile Neutropenia. *Clin Pharmacokinet*, n. 43, p. 405-415, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086277>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

FERREIRA, B. W. et al. Monitoramento da vancocinemia para melhor segurança do paciente. *Saúde populacional: metas e desafios do século XXI*. Universidade de Passo Fundo, 2020. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/vizualizar>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

GAMBOA, S. J. Monitorização Farmacocinética da Vancomicina nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB. 2021. Relatório de estágio para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Beira Interior, 2021.

GAO, L. et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of teicoplanin in children with diferente renal funtions. *Front pharmacol*. v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00552>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

GERALDO.; IGNÁCIO, C. Administração Pulmonar de Fármacos Peptídicos: uma Atualização dos Medicamentos Comercialmente Disponíveis e Tecnologias Patenteadas. 2021. *Disciplina De Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação Em Farmácia) – Centro De Ciências Da Saúde – Universidade Federal De Santa Catarina*, 2021. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/223721>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

GRAU, S. et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, v. 10, n. 2, p. 132, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33573070>. Acesso em: 21 de julho. 2023.

HAGIHARA, M. et al. Exploration Of Optimal Teicoplanin Dosage Based On Pharmacokinetic Parameters For The Treatment Of Intensive Care Unit Patients Infected With Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Journal Of Infection Na Chemotherapy*, v. 18, n. 1, p. 10-16. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21710160>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

HUGHES, S. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a restropective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol*

Infecção, v. 26, n. 10, p. 1395-1399, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803>. Acesso em: 21 de julho. 2023.

JEFFRES, M. N. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*, v. 77, n. 11, p. 1143-54, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573434>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

KAMEL, A. B. et al. Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients. *Ther Drug Monit*, v. 39, n. 1, p. 83-7, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861313>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

KARAMI, Z. et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect*, v. 53, n. 2, p. 102-110, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103530>. Acesso em: 21 de julho. 2023.

KATO-HAYASHI, H. et al. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 44, n. 6, p. 888-894, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373043>. Acesso em: 17 de julho. 2023.

KHOEI, A. et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC₀₋₂₄/MIC ratio in patients with chronic kidney disease. *Research in pharmaceutical sciences*. Ifahan, v.14, n.1, p 84-92, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363312>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

KOVACEVIC, T. et al. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *Journal of Critical Care*, v. 55, p. 116-121, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715528>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *Revista Cuidarte*, v. 11, n. 1, p. 105-113, 2017. Disponível em: pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31632. Acesso em: 14 de julho. 2023.

LIN, H.; YEH, D. D.; LEVINE, A. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Critical care, United States*, v.20, n.205, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363312>. Acesso em: 03 de julho. 2023

MARCONE, G. L. et al. Old and new glycopeptide antibiotics: From product to gene and back in the post-genomic era. *Biotechnol Adv*, v. 36, n. 2, p. 534-554, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454983>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

OLIVEIRA, A. G.; SILVEIRA, D. Resistência microbiana a antibióticos: quo vadis? In: *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 2021. Editores-chefe. v. 33, n. 3, p. 215-216. Disponível em: https://researchgate.net/publication/355091378_resistencia_microbiana_a_antibioticos_quo_vadis. Acesso em: 17 de julho. 2023.

OLIVEIRA, P. R. et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 20, n. 3, p. 272-275, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102779>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

PELUSO, A. F. R. et al. Resistência Bacteriana aos Antibióticos Pós Contexto Pandêmico. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – UNA-Pouso Alegre. Pouso Alegre, p. 18. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/21043>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

ROBERTS, J. A. et al. Variability In Protein Binding Of Teicoplanin And Achievement Of Therapeutic Drug Monitoring Targets In Critically Ill Patients: Lessons From The Study. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, v. 43, n. 5, p. 423-430, may 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630304>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

ROMERAL, R. A. F. et al. Repositioning drugs for treatment of SARS-CoV-2. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, p. 85263-85283, 2020.

SCHUMANN, P. Peptidoglycan Structure. Elsevier Ltd, v. 38, p. 101, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387730-7.00005-X>. Acesso em: 17 de julho. 2023.

STOGIOS, P. G.; SAVCHENKO, A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci*, v. 29, n.3 p, 654-669, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899563>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

VANDECASTEELE, S. J.; DE VRIESE, A. S.; TACCONELLI, E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: Evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother*. v. 68, n. 4, p 743–8, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249839>. Acesso em: 17 de julho. 2023.

VELASCO, A. M. H. et al. Abordagem farmacológica de pacientes idosos com sepse em UTI. *Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico*, v. 4, n. 16, p. 165-184, 2018. Disponível em: <http://reinpec.cc/index.php/reinpec/article/view/232>. Acesso em: 17 de julho. 2023.

VERAS, A. M. P. F.; NÒBREGA, M. V. D. Ajuste da vancomicina de acordo com os níveis séricos (vancocinemia), 2019. Universidade Federal do Ceará. p. 1-3, 2019.

VIDAL, C. G. et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infectar*, v. 27, n. 1, p. 83-88, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596>. Acesso em: 21 de julho. 2023.

VIEIRA, P. N.; VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, v. 21, n. 3, p, 209-212, set./dez. 2017. Disponível em:

<https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/6130>. Acesso em: 14 de julho. 2023.

VIMBERG, V. Teicoplanin - A New Use For Old Drug In The Covid-19 Era?. *Pharmaceuticals*, n. 14, p. 2-12, 26 nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959628>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

WATANABE, E. et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation Of Teicoplanin Against Staphylococcus Aureus In A Murine Thigh Infection Model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 24, p. 83-87, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290889>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

WEINBREN, M.; STRUTHERS, K. Emergence Of Staphylococcus Aureus (MRSA) With Reduced Susceptibility To Teicoplanin During Therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 50, edição 2, p 306-307, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161421>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

WILSON, A. P. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin pharmacokinet*, v. 39, p. 167-183, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020133>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

YI-FAN, L. et al. A retrospective analysis to estimate trough concentrations of teicoplanin in patients with suspected or documented Gram-positive infections. *Braz. J. Pharm. Sci*, v. 59, p. e21077, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902023e21077>. Acesso em: 06 de julho. 2023.

ZAMONER, W. et al. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 46, n. 4, p. 292–301, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623980>. Acesso em: 03 de julho. 2023.

ZHANG, J. et al. Teicoplanin Potently Blocks The Cell Entry Of 2019-Ncov. Cold Spring Harbor Laboratory, 2020. Disponível em: 2016788 (biorxiv.org). Acesso em: 03 de julho.