

Glicopeptídeos

Cinara Silva Feliciano

Introdução

Os antibióticos glicopeptídeos são constituídos por grandes estruturas cíclicas complexas, contendo em sua molécula aminoácidos e açúcares. Em consequência de sua conformação molecular, estes antibióticos são resistentes à ação de enzimas proteolíticas, como as beta-lactamases.

Os principais representantes desta classe são a vancomicina, que tem uma estrutura tricíclica (figura 1) e a teicoplanina, com uma estrutura tetracíclica (figura 2).

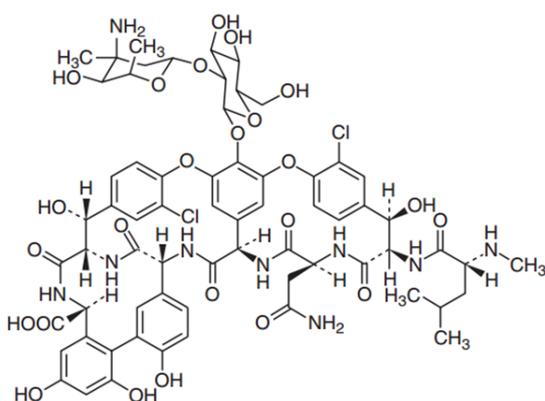


Figura 1- Estrutura química da Vancomicina

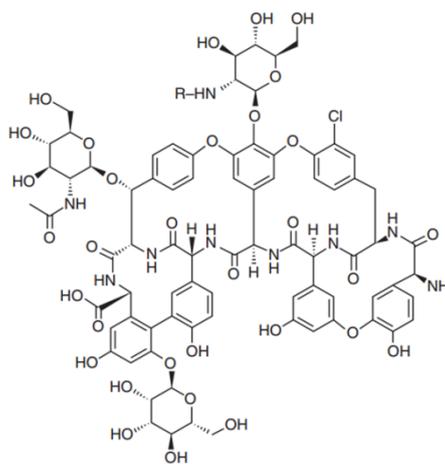


Figura 2- Estrutura química da Teicoplanina

De um modo geral, têm atividade contra bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Não possuem atividade contra bacilos gram-negativos e *Bacteroides fragilis*. As principais indicações de uso englobam o tratamento de infecções por *Staphylococcus* resistentes à oxacilina, *Enterococcus* resistentes a ampicilina e *Streptococcus* com resistência de alto nível às penicilinas. Importante lembrar que, conforme descrito no capítulo sobre Cefalosporinas, a Ceftriaxona é uma opção adequada contra *Streptococcus* com resistência intermediária às penicilinas.

Mecanismo de ação

Nos microrganismos em reprodução, durante a formação de nova parede celular, os glicopeptídeos ligam-se e formam complexos com as unidades N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico-peptídeo, que iriam compor o peptidoglicano da nova parede. Desta maneira, interrompem o processo de polimerização (formação) da parede celular.

Desprovidas de parede celular, as bactérias sensíveis sofrem lise, devido à elevada pressão osmótica do seu meio interno. Seu efeito é, portanto, bactericida.

É importante observar que, apesar do processo ser diferente, o resultado é similar ao ocorrido com a administração de antibióticos beta-lactâmicos.

Mecanismo de resistência

O mecanismo de resistência aos glicopeptídeos envolve uma menor afinidade destas drogas aos precursores de peptidoglicano das bactérias, permitindo a síntese de desta estrutura da parede celular apesar da exposição ao antimicrobiano. Este mecanismo é observado com maior frequência em espécies de *Enterococcus*, sobretudo *E. faecium*, sendo incomum nos demais cocos gram-positivos.

Principais representantes da classe:

1. Vancomicina

A vancomicina foi o primeiro antibiótico da classe desenvolvido para uso clínico. Foi obtida através de culturas de *Amycolatopsis orientalis*. Está disponível na formulação endovenosa (mais amplamente difundida), mas também na oral. A administração pode ser feita a cada 8 ou 12 horas.

Exerce atividade contra estafilococos, enterococos, estreptococos, *Clostridium difficile* (bactéria causadora de colite pseudomembranosa) e outras bactérias anaeróbias gram-positivas, como *Peptostreptococcus*. Sua atividade bactericida contra estreptococos e estafilococos é possível com menores concentrações da droga. Já contra enterococos, apesar de ativa, não produz efeito bactericida. Desta forma, para tratamento de infecções por este agente é recomendado o uso sinérgico de um aminoglicosídeo.

1.1. Principais usos clínicos:

A vancomicina é utilizada via endovenosa para o tratamento de bacteremias, infecções graves de pele e partes moles, intra-abdominais, urinárias, osteomielites, pneumonias, meningites e endocardites causadas por estafilococos resistentes a oxacilina, enterococos resistentes a ampicilina e estreptococos com resistência elevada às penicilinas. É recomendado o uso também, nestes casos, para pacientes que apresentam alergia às penicilinas e cefalosporinas.

Atenção

A vancomicina deve ser indicada para infecções por cocos gram-positivos somente se não for possível o uso de penicilinas e cefalosporinas, por alergia ou resistência bacteriana.

É muito pouco absorvida por via oral. Portanto, esta via de administração somente é possível para o tratamento de colite pseudomembranosa, quando refratária à droga de escolha, que é o metronidazol.

Atenção

A única indicação para uso oral da Vancomicina, seja na formulação específica ou na formulação endovenosa administrada por via oral, é no tratamento de colite pseudomembranosa. Para todas as outras indicações deve ser administrada pela via endovenosa.

1.2. Efeitos adversos:

Uma dos efeitos adversos mais comuns da vancomicina é a “síndrome do homem vermelho”, associada à rápida velocidade de infusão. Está relacionada à ativação de mastócitos e liberação de histamina. Manifesta-se como prurido e eritema, principalmente em face e pescoço. Em alguns casos, também ocorre angioedema e hipotensão. A redução da velocidade de infusão para 60 minutos pode prevenir este quadro.

Outro efeito adverso descrito é a nefrotoxicidade, considerando-se a excreção renal, via filtração glomerular da droga.

Atenção

É fundamental a administração da droga lentamente (60 minutos) para prevenir uma das principais reações adversas da droga, a “síndrome do homem vermelho”.

2. Teicoplanina

A teicoplanina foi desenvolvida a partir da fermentação do *Actinoplanes teichomyceticus*.

A formulação disponível do medicamento pode ser administrada por via endovenosa, intramuscular ou oral. No entanto, assim como descrito para Vancomicina, a droga possui baixa absorção oral. O espectro de atividade é semelhante ao da vancomicina, porém apresenta meia-vida sérica mais longa, o que permite a administração em dose única diária. Em dose habitual, é menos nefrotóxica que a vancomicina, entretanto, é recomendada a administração de doses mais altas para infecções de maior gravidade, o que pode aumentar o risco de nefrotoxicidade da droga.

2.1. Principais usos clínicos:

As principais indicações terapêuticas são semelhantes às da vancomicina, no entanto, considerando-se que não ultrapassa barreira hematoencefálica mesmo na presença de inflamação meníngea, não é uma opção para tratamento de meningite. Para o tratamento de bacteremias e endocardites, a vancomicina também é superior.

Atenção

A teicoplanina não ultrapassa barreira hematoencefálica.

A vancomicina deve ser a primeira escolha em infecções de maior gravidade, principalmente bacteremia e endocardite.

2.2. Efeitos adversos:

A “síndrome do homem vermelho”, descrita para a vancomicina, é menos frequente com a utilização de Teicoplanina.

Referências

1. Murray B.E., Arias C.A., Nannini E.C. Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), Lipopeptides (Daptomycin), and Lipoglycopeptides (Telavancin). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 376-400.
2. Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases /

[editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition.
Philadelphia: Elsevier 2015: 234-251.

3. Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.