

VANCOMICINA - UM ANTIMICROBIANO DE IMPORTÂNCIA NOSOCOMIAL

VANCOMYCIN - AN ANTIMICROBIAL OF NOSOCOMIAL IMPORTANCE

MÁRCIA REGINA TERRA^{1*}, RAFAELA STERZA DA SILVA²

1. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL; 2. Especialista em Saúde Coletiva e da Família pelo Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL.

* Av. Duque de Caxias, 1290, Jardim Londres, Londrina, Paraná, Brasil. CEP: 86015-000. marciarterra@hotmail.com

Recebido em 29/05/2017. Aceito para publicação em 09/06/2017

RESUMO

Desde seu isolamento e o início de seu uso até os dias atuais a vancomicina ocupa papel de destaque como importante antimicrobiano reservado para o tratamento de infecções graves causadas por micro-organismos de relevância no ambiente nosocomial. Desta forma o presente estudo teve como objetivo a reunir informações sobre este antimicrobiano. Trata-se de uma atualização de literatura que utilizou como fonte de pesquisa bancos de dados eletrônicos cruzando os descritores vancomicina, glicopeptídeo, *Streptomyces* bem como seus respectivos correspondentes na língua inglesa. A vancomicina pertence a classe dos glicopeptídeos, sendo considerada bactericida por impedir a síntese da parede celular tendo como estrutura alvo a porção D-alanina, D-alanina da parede celular bacteriana. A vancomicina é um antimicrobiano disponível especialmente para o uso parenteral, devendo ser administrado por via endovenosa e devido a reações adversas observadas é necessário o monitoramento de seu uso, sendo reservado para o tratamento de infecções graves. No entanto, micro-organismos resistentes a vancomicina são um desafio para a clínica médica, onde práticas terapêuticas inadequadas por parte dos profissionais de saúde propiciam o aparecimento de micro-organismos resistentes. Além disso, bactérias resistentes a antimicrobianos são comuns não somente no ambiente nosocomial, mas também nas comunidades.

PALAVRAS-CHAVE: Vancomicina, farmacocinética, farmacodinâmica, resistência.

ABSTRACT

From its isolation and its beginning to the present day, vancomycin occupies a prominent role as an important antimicrobial reserved for the treatment of serious infections caused by microorganisms of relevance in the nosocomial environment. Thus, the objective of this study was to gather information about this antimicrobial. It is a version of the literature that uses electronic databases to cross the descriptors' vancomycin, glycopeptide, *Streptomyces* as well as their respective correspondents in the English language. Vancomycin belongs to the class of glycopeptides and is considered to be bactericidal by preventing cell wall synthesis having as its target structure a D-alanine, D-alanine portion of the bacterial cell wall. Vancomycin is an antimicrobial available especially for parenteral use and should be administered intravenously and due to observed adverse reactions monitoring of its use is necessary and is reserved for the treatment of serious infections. However, vancomycin-resistant microorganisms are a challenge for a medical clinic, where inadequate therapeutic

practices on the part of health professionals lead to the emergence of resistant microorganisms. In addition, antimicrobial resistant bacteria are common not only in the nosocomial environment, but also in communities.

KEYWORDS: Vancomycin, pharmacokinetics, pharmacologic actions, resistance.

1. INTRODUÇÃO

A vancomicina tem sido utilizada a mais de 50 anos e ainda ocupa lugar de destaque dentre os antimicrobianos^{1,2}.

O laboratório “Eli Lilly e Company” iniciou seus estudos por novos antibióticos em 1950, devido à escassez de alternativas para o tratamento de infecções causadas por *Estafilococos* resistente à penicilina. Em 1952, isolou-se a partir da fermentação por *Streptomyces orientalis*, uma substância que foi denominada “composto 05865” ou “Mississippi mud” (Lodo do Mississippi) devido ao seu aspecto marrom e após a purificação o composto foi denominado vancomicina (da palavra “to vanquish” que significa destruir, aniquilar) sendo alocada na classe dos glicopeptídeos^{1,3}.

Seu uso foi aprovado em 1958 após estudos que comprovaram o sucesso da vancomicina em muitas bactérias Gram-positivas, incluindo *Estafilococos* resistente à penicilina e também *Clostridium*. Porém, devido ao advento das Penicilinas semi-sintéticas e à toxicidade relacionada a vancomicina seu uso restringiu-se a pacientes alérgicos a Beta-lactâmicos ou a cepas resistentes a outros antimicrobianos e suscetíveis à vancomicina^{1,3}.

Na década de 80 a vancomicina se mostrou eficiente no combate de infecções como a enterocolite pseudomembranosa (causada principalmente pelo *Clostridium difficile* e ocasionalmente por *Estafilococcus aureus*) e contra *Estafilococcus aureus* resistente a Meticilina (MRSA) e é considerada uma droga criticamente importante para a medicina humana no tratamento destas cepas que são uma problemática para a medicina mundial⁴.

Antibióticos glicopeptídicos consistem em um anel péptido no qual vários açúcares estão covalentemente ligados⁴. Seu uso reservado para o tratamento de

vários micro-organismos aeróbios e anaeróbios Gram-positivos bem como para o tratamento de infecções graves causadas por organismos que não respondem a outros agentes antimicrobianos. Porém, não possui atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias⁵.

Nessa abordagem, o presente estudo tem como objetivo reunir informações a cerca deste antimicrobiano que mesmo depois de décadas de seu desenvolvimento continua sendo um importante fármaco para o tratamento de patologias que tem como agente etiológico bactérias de importância médica por causarem infecções graves.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma atualização de literatura. Para tanto foram realizadas pesquisas nos bancos tendo como fontes as bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Bases de Dados de Enfermagem (BDENF) cruzando os descritores, contemplados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): vancomicina, glicopeptídeo, *Streptomyces*, bem como seus respectivos correspondentes na língua inglesa. A busca ocorreu entre novembro de 2016 a maio de 2017.

3. DESENVOLVIMENTO

Mecanismo de ação

O sítio-alvo da vancomicina é a parede celular bacteriana que é constituída por peptidoglicano, um heteropolímero formado por cadeias extensas de polissacarídeos e peptídeos. A polimerização do lipídeo II catalisada pela enzima transglicosilase produz o peptidoglicano imaturo, constituído de cadeias longas de polissacarídeos, os quais são transversalmente ligados por transpeptidases formando complexos de peptídeo-polissacarídeo onde o aminoácido final do pentapeptídeo é removido para formar o peptidoglicano maduro^{5,6}.

A vancomicina age ligando-se a porção terminal D-Ala-D-Ala de um pentapeptídeo encontrado em precursores de peptidoglicano, interferindo na etapa de transpeptidação, limitando a forte ligação de D-Alanil-D-Alanina (D-Ala-DAla) e do pentapeptídeo, ocultando-o da transpeptidase que catalisa a síntese da ligação cruzada, resultando numa parede celular desestabilizada^{5,6}.

Fórmula Química

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo (**Figura 1**), com massa molecular de aproximadamente 1.500 daltons. Sua fórmula estrutural foi determinada por análise de raio-X e a fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Sendo cromatograficamente purificada^{5,7}.

Pode ser encontrado com o nome comercial de Cloridrato de Vancomicina, Amplobac®, Celovan®, Diatracin®, Vancoabbott®, Vancocid®, Vancoson®, Vancotrat®⁷.

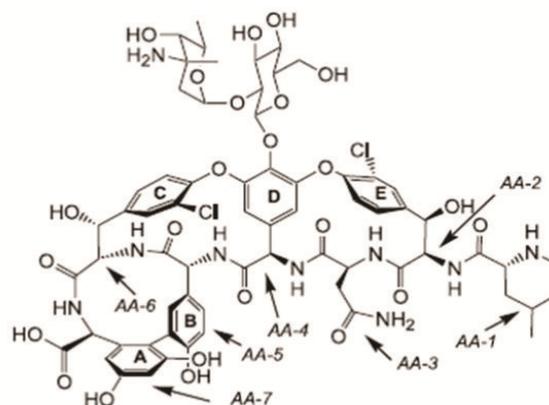


Figura 1. Representação estrutural do antibiótico glicopeptídico vancomicina, destacando os sete aminoácidos AA-1,..., AA-7 e os cinco anéis aromáticos A, B, C, D, E presentes⁵.

Posologia

O peso do paciente, bem como a função renal direciona os clínicos na determinação do cálculo da dosagem para a vancomicina e definição da administração. Como a depuração da creatinina diminui, o mesmo acontece com a dose diária de vancomicina. Em adulto saudável, a dosagem habitual é de 2 g vancomicina em 24 horas por via intravenosa (IV) que pode ser distribuída em 4 doses com concentração de 500 mg a cada seis horas ou duas doses com concentração de 1000 mg a cada 12 horas. A taxa de administração de vancomicina não deve exceder 10 mg / minuto. A dosagem para pacientes idosos pode ser menor e também depende da função renal do paciente. Para pacientes pediátricos normais, a dose é calculada usando 10 mg / kg por dose e é administrada a cada de seis horas. Não é grande a variação em esquemas de dosagem para a população neonatal. Os médicos são estimulados a rever a necessidade e os cuidados apropriados quando se trabalha com essa população (**tabela 1**)⁴.

Tabela 1. Esquema de administração de Vancomicina.

Via de Administração	Intravenosa	
Dose	Criança	40 mg/kg/dia
	Adulto	500 mg
Intervalos (horas)	6 a 12	
Dose e Intervalo ajustado conforme Clearance de Creatinina (mL/min)	90 a 50	1 g 24 a 72 hs
	50 a 10	1g
		72 a 120 hs
	<10	1g
Suplementar após hemodiálise	1 g / semana	

Fonte: Silva, 2010⁷.

A vancomicina é um antimicrobiano disponível

especialmente para o uso parenteral, devendo ser administrado por via endovenosa. Não deve ser administrado por via intramuscular por causar irritação nos tecidos. Se administrada por via intramuscular ou ocorrer extravasamento acidental poderá ocorrer dor, hipersensibilidade no local e até necrose. Também, não deve ser administrada por via intravenosa direta^{7,8}.

A administração via oral é realizada em caso de colite pseudomembranosa infecção causada por *Clostridium difficile* formador de toxina da luz intestinal, porém sua absorção pelo estômago é limitada⁸.

Farmacocinética

A vancomicina é administrada por via intravenosa ao longo de no mínimo 60 minutos para evitar a reações relacionadas com a perfusão. Administração intravenosa resulta em imediata biodisponibilidade e maior penetração nos tecidos do corpo⁴.

Sua distribuição nos fluídos do organismo depende do grau de inflamação. Com meninges normais, não alcança o liquor, mas na meningite são registradas concentrações líquóricas de nível terapêutico⁷.

A dose de vancomicina administrada antes de uma cirurgia irá ter um efeito terapêutico por seis horas. Se o procedimento durar mais de seis horas, em seguida, uma nova dose de vancomicina deve ser administrada⁴.

Em adultos, posteriormente a injeção ou infusão intravenosa de 0,5 g de vancomicina, os níveis adequados da droga são mantidos por aproximadamente seis horas. Com a administração de 1,0 g de vancomicina a concentração no sangue é duplicada, mantendo as concentrações terapêuticas por até 12 horas, o que motiva o esquema posológico de 1,0 g a cada 12 horas. A vancomicina tende a acumular-se com esse esquema posológico, mesmo com função renal normal⁷.

A vancomicina é considerada categoria C para o uso durante a gravidez, ou seja, estudos conduzidos em animais têm demonstrado efeitos adversos no feto, como má formação ou embriotoxicidade ou não há estudos adequados ou bem controlados realizados em seres humanos. No entanto potenciais benefícios podem justificar o uso de vancomicina durante a gravidez, apesar dos riscos potenciais de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade possíveis para o feto. A vancomicina é excretada no leite humano, o que exige uma discussão entre as mães e os médicos sobre os riscos e benefícios da vancomicina^{4,7}.

Aproximadamente 90% de uma dose infundida de vancomicina é excretada por via renal. Em pacientes cuja função renal é normal, conforme medido pela depuração da creatina, as concentrações plasmáticas aproximadas são de 63 mcg /mL. A concentração no plasma permanece elevada durante várias horas, pois a meia-vida de vancomicina é de quatro a seis horas, o que resulta em mais do que 50% da dose de proteína a ser ligada. A filtração glomerular é necessária para a vancomicina ser excretada⁴. Em pacientes anúricos,

sua meia-vida é prolongada⁷.

Os efeitos adversos mais comuns causados pelo uso de vancomicina são urticária, hipotensão, flebite, prurido, nefrotoxicidade e ototoxicidade. A ototoxicidade pode resultar numa perda transiente ou permanente da audição e tem sido associada a níveis plasmáticos de 60 mcg / mL e 100 mcg/mL de vancomicina. A síndrome do homem vermelho (ou seja, "pescoço vermelho"), que resulta da rápida administração do produto é um efeito adverso transitório que é rapidamente resolvida quando a infusão é cessada^{8,4}.

Farmacodinâmica

A vancomicina é considerada bactericida devido a sua habilidade de interromper e inibir a síntese da parede celular⁴.

Não é considerado um agente de primeira linha, sendo destinado para a terapêutica de vários micro-organismos aeróbios e anaeróbios Gram-positivos bem como as infecções graves ou muito graves causados por organismos que não respondem a outros agentes antimicrobianos (tabela 2). Porém, não possui atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias⁵.

Para direcionar seu uso, assim como de outros antimicrobianos devem ser utilizados dados de laboratório de microbiologia que identificam organismos e que estudam sua susceptibilidade a vancomicina⁴.

Tabela 2. Micro-organismos suscetíveis a Vancomicina

Organismos Anaeróbios Gram-positivos	Organismos Aeróbios Gram-positivos
<i>Actinomyces sp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i>	Difteroides <i>Enterococcus sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalatae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>

Fonte: Hicks *et al.*, 2011⁴.

Mecanismo de resistência

Na década de 50 os antibióticos foram introduzidos para o tratamento de doenças bacterianas e até os dias atuais são uma importante ferramenta utilizada para combater infecções bacterianas. No entanto, após a introdução bem sucedida dos antibióticos como agentes terapêuticos de doenças infecciosas, foi observado o aparecimento de resistência a cada novo composto e as bactérias resistentes emergiram^{9,10}.

O primeiro caso de infecção por Enterococos resistente a vancomicina (VRE) foi observado em 1986 no Reino Unido e na França, estendendo-se para outros países¹¹ e em 1997 no Japão foi observado *Staphylococcus aureus* com susceptibilidade reduzida a vancomicina que foram denominados VISA (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*)¹².

A resistência à vancomicina é codificada pelo gene *van*, onde a expressão deste gene promove a alteração do complexo D-alanil-D-alanina. A modificação do

aminoácido terminal D-alanina por D-lactato é codificada pelos genes *van A*, *van B* e *van D*, onde a alteração do aminoácido terminal introduz uma interação eletrostática repulsiva no lugar da ligação de hidrogênio, como representado na Figura 2. Em consequência, a afinidade da vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui em um fator superior a 1000 vezes. Quando a resistência é codificada pelos genes *van C*, *van E* e *van G* o aminoácido terminal D-alanina é substituído por D-serina. Desta maneira, estes precursores modificados não são reconhecidos pela vancomicina e outros antibióticos do grupo^{5,12,13,14}.

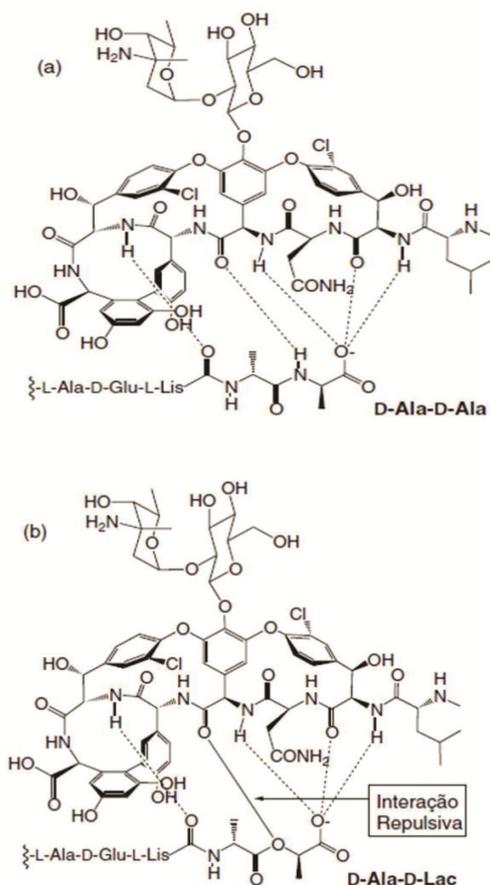


Figura 2. (a) Ligações entre a vancomicina e a porção D-Ala-D-Ala terminal no precursor de peptidoglicano e (b) Interação eletrostática repulsiva entre a vancomicina e a porção modificada D-Ala-D-Lac do peptidoglicano⁵.

4. DISCUSSÃO

Desde a segunda metade do século XX quando as doenças infecciosas eram mais frequentes estas patologias apresentam elevado grau de morbidade e de mortalidade. Desta forma, a introdução da terapia antimicrobiana no combate a essas doenças representou uma possibilidade real de cura dos pacientes viabilizando uma mudança social com a redução na mortalidade infantil, aumento da expectativa de vida, favorecendo assim o crescimento populacional¹⁵.

Na prática clínica a administração de vancomicina

requer a monitorização de seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas aos pacientes, haja visto que este antimicrobiano exibe alterações na absorção, distribuição, biotransformação e excreção de acordo com a função renal, idade e peso (farmacocinética); alto risco de toxicidade; estreito limite terapêutico; bem como a emergência de cepas resistentes a vancomicina^{16,17}.

A resistência bacteriana é definida como uma bactéria apresenta a habilidade de se multiplicar *in vitro* na presença da concentração inibitória que a droga alcança na corrente sanguínea¹⁸.

Práticas terapêuticas inadequadas, tais como a não consideração das propriedades farmacológicas dos antimicrobianos por parte dos profissionais de saúde propiciam o aparecimento de micro-organismos resistentes¹⁹.

Micro-organismos infecciosos resistentes à terapêutica são uma grave e crescente ameaça à saúde no mundo, onde patógenos fármaco-resistentes são comuns em hospitais e também estão cada vez mais presentes nas comunidades²⁰.

Em vista da problemática da resistência a vancomicina produtos naturais, sintéticos e semissintéticos dos mais diversos vêm sendo afigurados como potenciais agentes antimicrobianos devido à alta afinidade por modelos de peptidoglicano contendo unidades terminais D-Ala-D-Ala ou D-Ala-D-Lac. Estudos visam impedir a biossíntese do peptidoglicano e bloquear a construção da parede celular por meio da obtenção de novas substâncias com alta afinidade pela porção modificada D-Ala-D-Lac presente em bactérias resistentes à vancomicina e terminal D-Ala-D-Ala presente em bactérias susceptíveis^{21,22,23}.

5. CONCLUSÃO

Mundialmente a emergência de micro-organismos resistentes a antimicrobianos é um problema de saúde pública onde diversos fatores devem ser aludidos para que possamos compreender os processos relacionados à ação de antimicrobianos e os mecanismos de resistência. Sobretudo, faz-se necessário o uso de uma terapêutica racional e medidas de controle de infecções relacionadas à assistência em saúde. Apesar do aparecimento da resistência a vancomicina continua a ser um antimicrobiano importante para o tratamento de infecções severas e sua administração tem contribuído para a redução do número de infecções em sítio cirúrgico.

REFERÊNCIAS

- [01] Levine DP. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis 2006; 42(1):S5–12.
- [02] Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. Clin Infect Dis 2006; 42(1):S51–57.
- [03] Tenover FC, Moellering RC JR. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute

- vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 44(9):1208-1215.
- [04] Hicks RW, Hernandez J. Perioperative Pharmacology: a focus on vancomycin AORN J 2011; 93(5): 593-596.
- [05] Silveira GP, Nome F, Gesser JC et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Quim Nova 2006; 29(4): 844.
- [06] Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8(11): 943-950.
- [07] Silva P. Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan; 2010.
- [08] Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- [09] Grohmann E, Muth G, Espinosa M. Conjugative Plasmid Transfer In Gram-Positive. Bacteria microbiology and molecular biology. Reviews 2003; 67(2):277-301.
- [10] Levy SB. The Antibiotic Paradox: How Misuse of Antibiotics Destroys their Curative Powers. Cambridge: Perseus; 2002.
- [11] Leclercq R, Derlot E, Duval J *et al.* Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319(3):157-161.
- [12] Tavares W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(3): 281-301.
- [13] Courvalin PM. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. Clin Infect Dis 42 Supplement 1 2006; 1: S25-34.
- [14] Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiol 2009; 155:1749-1757.
- [15] Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV *et al.* Epidemiologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
- [16] García MJ, Santos MD, Fernández DGM *et al.* Populational pharmacokinetics: An approach to the. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19(5):219-228.
- [17] Byl B, Jacobs F, Wallemacq P *et al.* Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. Antimicrob agents and chemother 2003; 47(6):2015-2017.
- [18] Macedo GL, Falcão LFR. Farmacologia Aplicada em Medicina Intensiva. São Paulo: Roca; 2011.
- [19] Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- [20] Knobler SL, Lemon SM, Najafi M *et al.* The resistance phenomenon in microbes and infectious disease vectors: implications for human health and strategies for containment. In: Forum on Emerging Infections Board on Global Health; 2003; Washington. D.C: Institute of medicine of the national academies; 2003.
- [21] Arimoto H, Oishi T, Nishijima M, Kinumi T. Affinity of a vancomycin polymer with bacterial surface models. Tetrahedron Lett 2001; 42(19): 3347-3350.
- [22] Abreu PM, Branco PS. Natural product-like combinatorial libraries. J Braz Chem Soc 2003; 14 (5): 675-712.
- [23] Chamorro C, Hofman JW, Liskamp RMJ. Combinatorial solid-phase synthesis and screening of a diverse tripodal triazacyclophane (TAC)-based synthetic receptor library showing a remarkable selectivity towards a d-Ala-d-Ala containing ligand. Tetrahedron 2004; 60(39):8691-8697.