



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Gonçalo Falcão Ramos da Veiga Antunes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Teixobactina e seus análogos como potenciais bactericidas em estirpes MRSA e VRE”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria do Carmo Moço, Dra. Maria Inês Luzio e da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Gonçalo Falcão Ramos da Veiga Antunes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Teixobactina e seus análogos como potenciais bactericidas em estirpes MRSA e VRE”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria do Carmo Moço, Dra. Maria Inês Luzio e da Professora Doutora Maria Eduarda Silveira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

## Declaração de autoria

Eu, Gonçalo Falcão Ramos da Veiga Antunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016223943, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Teixobactina e seus análogos como potenciais bactericidas em estirpes MRSA e VRE” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de outubro de 2021.

Gonçalo Falcão Ramos da Veiga Antunes

(Gonçalo Falcão Ramos da Veiga Antunes)

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmã,  
por serem a minha base em todos os momentos,  
desde obstáculos a vitórias,  
pelo apoio sempre incondicional e por me permitirem verdadeiramente viver para crescer.

Aos meus amigos de sempre e aos que parecem de sempre e a ti,  
pelas aventuras, risadas e choros neste que foi o meu percurso.  
A vocês, e a tudo o que vivemos e temos para viver, levo-vos para a vida.

Às amigadas que Coimbra trouxe e que levou,  
obrigado por me ajudarem a crescer ano após ano, e espero que continuemos as nossas  
aventuras com o decorrer dos anos.

À minha Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra.  
Obrigado pelo que me deste e por me mostrares tudo o que posso ser.  
Obrigado pelas aventuras inesquecíveis e memórias incontáveis.

À Professora Doutora Eduarda Silveira,  
por toda a disponibilidade e apoio incondicional na orientação para a escrita desta  
monografia.

À Dra. Maria do Carmo, Dr. João Aveiro e toda a equipa da Farmácia Moço,  
por todos os ensinamentos, camaradagem e por toda a confiança.

À Dra. Maria Inês Luiz e Dra. Madalena Oliveira Duarte,  
por todos os ensinamentos e confiança.

E a ti minha Coimbra,  
Que me viste chegar criança e me vêes partir homem,  
Obrigado pelos anos, pelos ensinamentos e pelas memórias.  
Por ti, cantarei sempre para o luar.

## ÍNDICE

### CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. ANÁLISE SWOT</b> .....	10
<b>2.1.FORÇAS (STRENGTHS)</b> .....	11
2.1.1. A equipa e o seu papel constante na integração e motivação .....	11
2.1.2. Diversidade e autonomia para elaboração de tarefas .....	11
2.1.3. Organização e localização do estabelecimento .....	11
2.1.4. Preparação de medicação para entrega .....	12
2.1.5. Serviços farmacêuticos prestados à comunidade .....	13
2.1.6. Farmácia Apoteca Natura .....	13
2.1.7. Valorização do estagiário .....	14
<b>2.2.FRAQUEZAS (WEAKNESSES)</b> .....	14
2.2.1. Receitas manuais .....	14
2.2.2. Alterações frequentes de preços .....	15
<b>2.3.OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)</b> .....	15
2.3.1. Formações constantes .....	15
2.3.2. Manipulação de medicamentos .....	16
2.3.3. Preparação Individualizada de Medicação .....	16
<b>2.4.AMEAÇAS (THREATS)</b> .....	17
2.4.1. Medicamentos esgotados/rateados .....	17
2.4.2. Vendas <i>online</i> e estabelecimentos de venda para MNSRM .....	17
<b>3. CASOS PRÁTICOS</b> .....	18
<b>4. CONCLUSÃO</b> .....	20
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	21

### CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	24
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	25
<b>2. ANÁLISE SWOT</b> .....	27
<b>2.1. FORÇAS (STRENGTHS)</b> .....	27
2.1.1. Integração na equipa do Grupo Tecnimede .....	27
2.1.2. Diversidade das tarefas atribuídas e dinamismo do fluxo de trabalho .....	28
2.1.3. Desenvolvimento e aprimoramento de capacidades/ <i>soft-skills</i> .....	29
2.1.4. Valorização do estagiário e atribuição de responsabilidade .....	29
<b>2.2. FRAQUEZAS (WEAKNESSES)</b> .....	30
2.2.1. Período de estágio reduzido .....	30
2.2.2. Baixo nível de formação na vertente de negócios e mercados .....	30
<b>2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)</b> .....	31
2.3.1. Visão da área de negócio do setor farmacêutico .....	31
2.3.2. Possibilidade para participação em formações e reuniões internas .....	31
2.3.3. Obtenção de <i>feedback</i> e oportunidade de aprendizagem .....	32

<b>2.4. AMEAÇAS (THREATS)</b> .....	32
2.4.1. Abrangência da área industrial para diversos profissionais.....	32
<b>3. CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	35

## **CAPÍTULO III - MONOGRAFIA**

<b>RESUMO</b> .....	37
<b>ABSTRACT</b> .....	38
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	39
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	41
1.1. A era pré-antibiótica.....	41
1.2. A descoberta da penicilina e o seu impacto na saúde mundial .....	42
1.3. A época de ouro da antibioterapia.....	42
1.4. Resposta bacteriana aos antimicrobianos: tolerância <i>versus</i> resistência.....	43
1.5. Desenvolvimento de novas moléculas e alternativas aos antibacterianos clássicos..	44
<b>2. TEIXOBACTINA E SEUS ANÁLOGOS</b> .....	46
2.1. Tecnologia ichip e o seu papel na descoberta da teixobactina .....	46
2.1.1. Material e procedimento .....	46
2.2. Caracterização e origem da teixobactina.....	48
2.3. Relação estrutura-atividade da teixobactina.....	49
2.4. Segurança e eficácia da teixobactina.....	54
2.5. Principais análogos da teixobactina e as suas características.....	55
<b>3. EFICÁCIA DA TEIXOBACTINA EM ESTIRPES BACTERIANAS MDR: MRSA e VRE</b> .....	56
3.1. Síntese do peptidoglicano e seus precursores.....	56
3.2. Estirpes MRSA e VRE .....	58
3.2.1. Estirpes MRSA.....	58
3.2.2. Estirpes VRE .....	60
3.3. Mecanismo de ação da teixobactina em estirpes MRSA e VRE .....	61
<b>4. PERSPETIVAS FUTURAS</b> .....	63
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	64
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	65

# **CAPÍTULO I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia Moço**

Estágio orientado pela Dra. Maria do Carmo Moço



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

EC – Estágio Curricular

FC – Farmácia Comunitária

FM – Farmácia Moço

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*



## I. INTRODUÇÃO

Com o aproximar do fim do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, percurso onde temos a oportunidade de contactar com diversas unidades curriculares que englobam a vertente Farmacológica, surge a etapa final do mesmo que toma forma como um Estágio Curricular (EC), componente em que o estudante é avaliado através da elaboração de uma Monografia e dos respetivos Relatórios de Estágio a que se submete, assim como a apresentação dos mesmos, sendo este o método para atribuição do grau de Mestre<sup>(1)</sup>.

Após cinco anos de formação académica em formato maioritariamente teórico, o contacto com a Farmácia Comunitária (FC) revela-se como o local para a aplicação prática de todos os conhecimentos adquiridos, não só no âmbito de conhecimentos farmacêuticos, mas também de todas as ferramentas e capacidades que adquirimos no decorrer dos anos. Trata-se do primeiro contacto com o mercado de trabalho profissional, onde temos a oportunidade de aprender, aprofundar e fazer crescer novas bases, sempre acompanhados por profissionais da área que dominam o ambiente comunitário.

No meu caso pessoal, optei por iniciar esta última formação no âmbito de MICF pelo EC em FC, tendo esta sido a decisão que me permitiu sentir confiante na minha vertente farmacêutica e desta forma capacitar-me para abraçar qualquer desafio que surgisse nas experiências seguintes.

Foi aqui, atrás de um balcão da Farmácia Moço (FM), que realmente entendi o valor da profissão em que ingressei em 2016, onde percebi e experienciei o papel preponderante que o farmacêutico comunitário exerce diariamente no ato de transmissão correta de conhecimentos aos seus utentes, utentes estes que se deslocam à farmácia confiando no profissional e em todas as suas capacidades, que se encontra do outro lado do balcão, agora mais distanciado devido às medidas preventivas impostas pela pandemia, disposto a auxiliar na resolução, ou tentar, dos problemas que o possam afligir.

A saúde trata-se de um mundo dinâmico, e a FC é o meio onde este culmina, encontrando-se sob atualizações constantes de produtos e conhecimentos, o que promove no farmacêutico o gerar de um sentido de responsabilidade para conseguir promover a sua própria formação contínua nas diversas áreas e novidades emergentes da área da saúde, traduzindo-se esta capacitação e crescimento constante num atendimento completo, eficaz e com qualidade.

Graças à FM e a toda a equipa, tive a oportunidade de experienciar a maturação da minha vertente farmacêutica e dos meus conhecimentos, assim como o crescimento a nível

peçoal na capacidade de transmissão de informao adaptada aos mais diversos utentes que atravessam as portas desta farmácia diariamente.

O meu EC decorreu entre o dia 11 de janeiro de 2021 e o dia 28 de abril de 2021, sob a orientao da Diretora Técnica, Dra. Maria do Carmo, e do olhar atento e acompanhamento constante do Farmacêutico Dr. João Aveiro.

Este EC e, acima de tudo, esta oportunidade resultou no presente Relatório de Estágio, constituído por uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), elaborada com o intuito de resumir de uma forma crítica a minha passagem e experiência pela FM, e também por casos práticos com os quais tive a oportunidade de deparar-me nos meses que aqui passei.

## 2. ANÁLISE SWOT

Tabela 1 – Análise SWOT

<b>FORÇAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A equipa e o seu papel constante na integrao e motivao;</li><li>• Diversidade e autonomia para elaborao de tarefas;</li><li>• Organizao e localizao do estabelecimento;</li><li>• Preparao de medicao para entrega;</li><li>• Serviços farmacuticos prestados à comunidade;</li><li>• Farmácia Apoteca Natura;</li><li>• Valorizao do estagiário.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Receitas manuais;</li><li>• Alterao frequentes de preços.</li></ul>	<b>FRAQUEZAS</b>
<b>OPORTUNIDADES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Formao constantes;</li><li>• Manipulao de medicamentos;</li><li>• Preparao Individualizada de Medicao.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos esgotados/rateados;</li><li>• Vendas online e estabelecimentos de venda para MNSRM.</li></ul>	<b>AMEAÇAS</b>

## **2.1. FORÇAS (STRENGTHS)**

### **2.1.1. A equipa e o seu papel constante na integração e motivação**

Uma boa equipa é a base para um percurso de sucesso. Na FM tive o prazer de trabalhar com uma equipa jovem e altamente dinâmica, constituída por excelentes profissionais das suas respetivas áreas, altamente qualificados, conhecedores e preocupados com a minha aprendizagem, sempre disponíveis para auxiliar e acompanhar qualquer dúvida que me surgisse, sendo que, desta forma, contribuíram para a minha formação e aprendizagem para aplicação dos conhecimentos teóricos obtidos no decorrer do curso de MICF.

Aliado à grande disponibilidade para auxílio e para transmissão de ensinamentos deparei-me também com um espírito de camaradagem e amizade com todos os meus colegas, o que permitiu o fomentar de um excelente meio de integração e trabalho.

### **2.1.2. Diversidade e autonomia para elaboração de tarefas**

Após quatro anos de aprendizagem teórica, é exigido por parte do farmacêutico que se sinta confiante enquanto especialista do medicamento para conseguir atender às necessidades do utente de uma forma rápida e completa, pelo que capacidades como autonomia, poder de escolha, pensamento crítico, e o próprio conhecimento e domínio do meio que o rodeia no dia a dia, tornam-se imperativos para o alcançar do sucesso.

As minhas tarefas iniciaram-se por um trabalho constante de *back-office*: receção e confirmação de encomendas, arrumação das mesmas, realização de reposições nos lineares assim como a preparação dos pedidos para entregas domiciliaries ao Lar e Centro de Dia de Almalaguês. No entanto, foi um trabalho posteriormente bastante valorizado durante a fase de transição para o atendimento ao balcão, visto que gerou um conhecimento recém-adquirido, tanto dos produtos como da sua indicação, promovendo assim um atendimento de qualidade, com reduzido tempo de espera e indo de encontro às necessidades dos utentes.

Também me foi fornecida pela equipa da farmácia o voto de confiança para poder realizar todas as tarefas com um grande nível de autonomia, especialmente ao nível de atendimentos, o que permitiu e estimulou um trabalho pessoal para que me encontrasse ao nível das expectativas que iam surgindo tendo em conta o meu trabalho.

### **2.1.3. Organização e localização do estabelecimento**

A FM encontra-se localizada na Avenida Fernando Namora, sendo que esta localização para além de ser no centro de Coimbra, também se situa no seio de diversas zonas habitacionais. Fica junto a uma das artérias principais da cidade, e apresenta também uma

grande facilidade de acesso graças à existência de estacionamento diretamente acoplado à farmácia, permitindo desta forma uma grande afluência heterogénea de utentes.

Para além da excelente localização, a FM também se encontra altamente organizada e com uma excelente gestão de espaço, o que promove o ambiente ideal para a realização das tarefas e desafios do dia a dia. A zona de atendimento apresenta-se como um espaço aberto e amplo, com bastante iluminação natural, constituída por cinco balcões, quatro dos quais se encontram agregados, com lineares e gavetas de arrumação por detrás nas quais encontramos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos alimentares, medicamentos veterinários, entre outros, e um quinto balcão que se encontra isolado na entrada da farmácia cuja retaguarda é composta por lineares de produtos dermocosméticos.

Apresenta dois gabinetes para atendimento personalizado, um dos quais é utilizado maioritariamente por prestadores de serviços externos, que realizam desde aconselhamento nutricional a massagens terapêuticas na área dermatofuncional. O segundo gabinete é o mais utilizado por parte dos farmacêuticos, com o intuito de realizar medições de parâmetros bioquímicos, medição da tensão arterial, retirar medidas para meias de compressão, entre outros, apresentando também casa de banho para utilização do utente.

O *back office* é composto por dois andares: o superior, onde podemos encontrar o local de armazenamento de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), de marca e genéricos, assim como o armazenamento de Medicamentos de Frio assim como diversas prateleiras com produtos e dispositivos variados, desde gazes a compressas, produtos de desinfeção de feridas, entre outros. É também neste andar que podemos encontrar o laboratório para a manipulação de medicamentos; no andar inferior encontramos o armazém, constituído pela zona de receção e conferência de encomendas provenientes das distribuidoras ou laboratórios e por armários deslizantes para a arrumação de excedentes de encomendas, desde MSRM, MNSRM a produtos dietéticos, produtos naturais, produtos dermocosméticos, dispositivos médicos, entre outros.

#### **2.1.4. Preparação de medicação para entrega**

Na FM, graças à localização prévia da mesma, existe uma grande afluência para a preparação de pedidos para entrega no Lar e Centro de Dia de Almalaguês, sendo que isto se revelou como um ponto forte de toda a experiência de *back-office*.

Graças a estes pedidos foi-me possível, antes da transição para o atendimento, desenvolver um grande à vontade com o sistema informático *Sifarma2000*<sup>®</sup>, assim como com todo o manuseamento de receitas, quer eletrónicas, quer manuais, e com o processo de faturação. Desta forma, ao passar para o atendimento, as dificuldades foram menores,

conseguindo dar uma maior atenção ao utente, tornando o meu atendimento mais célere e indo de encontro aos parâmetros esperados pela equipa.

### **2.1.5. Serviços farmacêuticos prestados à comunidade**

A FC é o primeiro contacto da população com os serviços de saúde. É a esta que os utentes recorrem em primeiro lugar para tirar qualquer dúvida que se relacione com o seu estado de saúde e bem-estar. Assim, uma farmácia com um bom leque de serviços de qualidade apresenta-se como uma mais-valia para os utentes.

A FM conjuga o seu espaço físico à qualificação dos seus colaboradores, prestando assim serviços de qualidade, tais como: medição de parâmetros bioquímicos; medição da tensão arterial; medições de peso; realização de medições para meias de compressão; realização de pensos e administração de injetáveis; aconselhamento nutricional; massagens terapêuticas com fisioterapeuta certificado; recolha de radiografias para reciclagem; Valormed; entrega de medicação ao domicílio e Preparação Individualizada de Medicação (PIM).

Enquanto futuro farmacêutico, alguns destes serviços poderão ser requeridos a qualquer momento em âmbito de atendimento, pelo que a possibilidade de receber formação prática nestas vertentes torna-se extremamente importante, não só no âmbito de efetuar as medições, mas também no desenvolvimento da capacidade de transmissão de resultados ao utente, visto que no ato de prestação de serviços é possível gerar uma grande confiança e proximidade com o mesmo. Sempre que possível podemos aproveitar esta oportunidade de interação com o utente para criar uma maior empatia, disponibilizando-nos assim para o esclarecimento de qualquer dúvida e dando mesmo algumas orientações. Além disto, esta intervenção valoriza-nos mais enquanto Farmacêuticos fazendo com que o utente deposite maior confiança em nós, ajudando assim à sua fidelização.

### **2.1.6. Farmácia Apoteca Natura**

A FM é uma das três farmácias Apoteca Natura do concelho de Coimbra, o que permite a presença constante da vertente fitoterapêutica e a sua aplicação no aconselhamento no decorrer do EC.

Enquanto Farmácia Apoteca Natura, esta procura promover uma saúde consciente e sustentável com um foco no utente enquanto pessoa, respeitando sempre o organismo e o ambiente, promovendo desta forma o papel do farmacêutico enquanto especialista em saúde na comunidade<sup>(2)</sup>. A farmácia possui assim um conjunto de lineares próximos ao balcão destinado à automedicação natural, sendo estes preenchidos por produtos Apoteca Natura e Aboca, que variam desde drenantes naturais, como Lynfase, a protetores gástricos, como

Neobianacid, a Reguladores do Trânsito Intestinal Apoteca Natura. A proximidade com esta vertente permitiu a abertura de uma panóplia de possibilidades no que toca ao aconselhamento consciente, podendo adotar o rumo a terapêuticas naturais, que tornam a introdução das mesmas mais fácil aos olhos do utente.

### **2.1.7. Valorização do estagiário**

Acredito que o facto de na FM apenas se aceitar um estagiário por período de estágio se revela como extremamente benéfico, tanto para a própria farmácia como para com o estagiário, tendo em conta que, por parte da equipa há um maior apoio e foco na formação do mesmo, tendo em atenção as suas dúvidas e fazendo o melhor para as colmatar no menor tempo possível, promovendo um excelente ambiente de aprendizagem.

Por parte do estagiário, por enfrentar este desafio sozinho, acredito que promove um grande crescimento tanto a nível pessoal como a nível profissional, isto graças também ao grande foco que o mesmo recebe para concluir a sua formação. Esta valorização transparece no depositar de um grande grau de confiança, tendo em conta que lhe é permitido realizar desde atendimentos a prestação de serviços farmacêuticos de uma forma mais autónoma, culminando isto no melhor método para colocar em prática e cimentar todos os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do curso de MICF.

## **2.2. FRAQUEZAS (WEAKNESSES)**

### **2.2.1. Receitas manuais**

Receitas manuais, apesar de cada vez menos comuns no dia a dia, ainda são utilizadas a título de exceção, como na eventualidade de falências informáticas, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio acrescentando a isto o facto do prescriptor possuir acesso a quarenta receitas manuais por mês<sup>(3)</sup>.

Estas apresentam-se como um ponto fraco visto que geralmente acabam por dificultar a progressão do atendimento, tornando-se necessário a verificação se a mesma se encontra conforme e apta para a sua dispensa, para além das dificuldades que por vezes poderão surgir devido à caligrafia do prescriptor.

Na fase inicial do estágio, deparar-me no atendimento com uma receita manual revelava-se como sinónimo para um atendimento mais demorado, assim como uma menor confiança na dispensa do medicamento, isto devido a diversos fatores, como a falta de conhecimento de nomes comerciais, dificuldades de leitura, entre outros. Tornava-se necessário recorrer a colegas de equipa para obter esclarecimentos e por vezes seria

necessário entrar em contacto com o próprio médico. No entanto, com o passar do tempo e devido à exposição constante a estas receitas, foi possível sentir mais à vontade e ser mais célere nestes atendimentos; apesar disto, continuo a considerar um ponto negativo devido aos entraves que poderá gerar e que gerou ao nível de atendimentos.

### **2.2.2. Alterações frequentes de preços**

A alteração constante de preços de medicamentos apresentou-se como um dos pontos mais difíceis de conciliar até aos últimos dias de EC.

Esta questão refletia-se como sendo necessária uma maior atenção tanto ao nível de receção de encomendas de modo a proceder às alterações no sistema informático, assim como a sinalização do medicamento com um novo Preço de Venda ao Público (PVP). Esta atenção também é requerida em atendimentos, caso possam existir outros medicamentos com o PVP antigo no sistema, para evitar erros tanto na faturação como no valor a pagar pelos utentes.

Estas alterações levam por vezes a desconfiar por parte dos utentes, visto que o medicamento a que estão habituados podem ter mudanças de preço de um atendimento para outro, podendo conduzir a uma fragilização da fidelização do utente.

## **2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)**

### **2.3.1. Formações constantes**

Apesar das dificuldades em que o país se encontrava devido à COVID-19 no decorrer do meu EC, encontrando-nos em pleno confinamento nacional, aumentou a dificuldade de juntar os elementos para ações de formação. No entanto, com o decorrer do tempo e alívio das medidas de confinamento começou a ser possível assistir e participar em várias formações nas mais diversas áreas, promovendo desta forma uma aprendizagem contínua para um melhor aconselhamento dos produtos no ato do atendimento.

Entre as várias formações que tive, experienciei o benefício de incidirem em áreas nas quais me encontrava menos confiante, como no âmbito de medicamentos bioenergéticos como o Sargenor<sup>®</sup>5, de suplementação alimentar por parte da PharmaNord, apresentando em elevado detalhe a suplementação recorrendo a Coenzima Q10 e inclusive no âmbito de higiene oral, por parte da Curaprox, que promoveu a transmissão de conhecimentos mais aprofundados da área da higiene oral. Tudo isto contribuiu para um maior à vontade nos aconselhamentos destes produtos mais específicos e que nos são desconhecidos.

### **2.3.2. Manipulação de medicamentos**

Um medicamento manipulado qualifica-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>(4)</sup>, sendo que no ato de dispensa o farmacêutico deve garantir o fornecimento de todas as informações relevantes relativamente a esta medicação personalizada, como posologia, condições de conservação, assim com o seu prazo de validade<sup>(5)</sup>.

Torna-se necessário recorrer à manipulação quando existe uma lacuna terapêutica nos medicamentos produzidos a nível industrial, no caso de surgimento de uma necessidade para adaptar dosagens ou formas farmacêuticas a necessidades específicas, ou devido à inexistência da forma farmacêutica pretendida com uma igual quantidade de substância ativa das produzidas pelo meio industrial<sup>(5)</sup>.

Na FM foi-me fornecida a oportunidade de realizar e trabalhar com manipulação de formas farmacêuticas específicas, desde a produção da própria fórmula, o cálculo de preço, o preenchimento da ficha de preparação — onde é realizado o registo das matérias-primas utilizadas, cálculos, procedimentos — assim como a rotulagem da forma farmacêutica. Tudo isto culminou numa revisão e aprofundamento dos meus conhecimentos galénicos, permitindo uma formação farmacêutica prática mais completa e robusta.

### **2.3.3. Preparação Individualizada de Medicação**

A Preparação Individualizada de Medicação (PIM) trata-se do serviço onde o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas para uso oral do utente num dispositivo próprio constituído por diversos compartimentos e que se encontra selado de uma forma estanque, seguindo sempre a guia de prescrição ou posologia indicada pelo médico<sup>(8)</sup>.

Esta gestão da própria medicação torna-se difícil principalmente para utentes idosos, tendo aqui e em situações similares a Farmácia um papel importante na preparação da medicação, evitando assim erros resultantes da toma errada dos mesmos e promovendo a correta adesão à terapêutica por parte do utente. Na FM tive a oportunidade de acompanhar a Diretora Técnica em diversas deslocações à casa de utentes com o objetivo de realizar a PIM, que se revelou como uma experiência extremamente enriquecedora devido ao contacto próximo com diversos utentes que proporcionou mas também devido à possibilidade de familiarização e observação do aspeto físico de diversos medicamentos, sendo este um ponto a que muitos utentes, especialmente da faixa etária idosa, que não se conseguem recordar do nome do medicamento por norma recorrem, facilitando assim algumas destas situações de atendimento que por vezes se revelam como complicadas.



## **2.4. AMEAÇAS (THREATS)**

### **2.4.1. Medicamentos esgotados/rateados**

A escassez de medicamentos é uma realidade e durante o dia a dia de trabalho em FC é raro não surgir um atendimento em que tivéssemos de explicar ao utente o porquê de não conseguirmos fornecer o medicamento que necessita. Medicamento rateado é a designação atribuída quando a quantidade de medicamento pode não ser suficiente para abastecer o mercado, sendo que o rateio também possui como intenção a não criação de *stock* nas farmácias.

Tudo isto se revela uma ameaça pelo facto de que, com maior frequência do que seria aceitável, muitos utentes ficam com as suas necessidades terapêuticas suspensas. Nesta situação o papel do farmacêutico é imperativo não só para explicar a dinâmica que se encontra por trás destas falhas, de forma que o utente não considere que a responsabilidade é da farmácia, mas também transmitir que fará todos os esforços no sentido de conseguir o medicamento em falta para o utente em questão.

### **2.4.2. Vendas *online* e estabelecimentos de venda para MNSRM**

Estes estabelecimentos possuem a capacidade de, por vezes, apresentar aos seus clientes preços mais atrativos quando comparados aos de FC, acabando por promover um acesso mais facilitado e sem a intervenção de um profissional devidamente qualificado no ato do aconselhamento e aquisição. Tudo isto poderá conduzir a que o utente se encontre mais sujeito ao aparecimento de efeitos adversos, quer por toma indevida do medicamento ou toma concomitante com medicamentos que apresentem interações entre si.

Também apresentam a capacidade de promover preços mais atrativos em áreas como a suplementação alimentar, dermocosmética, entre outros, sendo que aos olhos do utente e com o crescer da facilidade de acesso à informação por parte do público, o papel do farmacêutico e a sua capacidade de aconselhamento em todas as vertentes da saúde acaba por incorrer no risco de cair no esquecimento. Torna-se imperativo que o farmacêutico consiga transmitir pelas suas ações que a diferença de preço advém do facto de que ao adquirir os seus produtos numa farmácia terá sempre um aconselhamento experiente e fundamentado para auxiliar na melhor escolha para cada caso específico.

Um cenário recorrente seria o utente pedir o aconselhamento ao balcão e de seguida referir que iria adquirir o produto recorrendo às vendas *online* devido à diferença de preço. Com o intuito de combater estas diferenças em FC têm surgido diversas campanhas de desconto ao cliente, por parte de laboratórios maioritariamente dermocosméticos, com o

intuito de atrair a clientela para a obtenção dos produtos na Farmácia, onde se encontram devidamente armazenados.

### 3. CASOS PRÁTICOS

**Caso 1.** Uma utente deslocou-se à Farmácia procurando um aconselhamento para auxiliar a acalmar o eczema que apresentava na região do pescoço e mãos, proveniente da sua dermatite atópica.

Após questionar os cuidados que a utente regularmente tinha para auxiliar nestas fases de crise, foi referido que nos seus cuidados de banho utilizava um gel de banho normal para o corpo e que para hidratação recorria ao creme hidratante ATL dos pais para aplicar sobre as zonas lesadas.

Após certificação de que a utente não apresentava feridas abertas nas zonas sujeitas à aplicação, procedi ao aconselhamento para o alívio das suas crises, o Bepanthene<sup>®</sup> Eczema que permite a aplicação direta sob a zona afetada as vezes que forem necessárias ao longo do decorrer do dia, constituído por uma tecnologia especial de natureza lipídica que permite um acalmar e alívio da comichão através da mimetização estrutural de lípidos naturalmente presentes na pele, potenciado pela presença de dexpanthenol e humectantes fisiológicos, como a glicerina, potenciando a hidratação e suavização da pele<sup>(8)</sup>.

Por achar que os cuidados que a utente utilizava não eram adequados para a sua patologia de pele, aconselhei tratamentos para banho e hidratação diários, em conjunto com a aplicação do Bepanthene<sup>®</sup> Eczema. Para o banho, após questionar se a utente se sente confortável com a aplicação de um óleo lavante, procedi a recomendar a utilização do óleo da gama Xémose da Uriage<sup>®</sup>, que permite a proteção da pele contra agressões externas enquanto promove a nutrição e hidratação da mesma, não possuindo ingredientes irritativos<sup>(9)</sup>, e para os cuidados diários, sendo necessário um bom cuidado emoliente da pele para evitar o ressurgimento de crises, procedi a aconselhar o Intensive Baume Atoderm da Bioderma<sup>®</sup>, que permite um cuidado dermo-reestruturante e anti-prurido da pele, tendo optado por esta opção pois apresentava na altura um *pack* promocional que atraiu a cliente devido ao preço<sup>(10)</sup>.

**Caso 2.** Um utente relativamente jovem deslocou-se à Farmácia procurando algo para auxiliar no alívio das crises de azia que tem sofrido nos últimos dias.

Após questionar se o utente tomava alguma medicação, e obtendo uma resposta negativa a esta questão, referindo sofrer de uma forma moderada destas crises após as refeições, conversámos sobre alguns dos cuidados a seguir na alimentação diária para promover um alívio desta situação: o evitar alimentos ácidos, gorduras ou condimentos

excessivos, assim como reduzir a ingestão de bebidas gaseificadas e contenham cafeína, não deitar após uma refeição, evitar períodos prolongados em jejum, entre outros.

No entanto, concluímos que seria adequado adquirir algo para aliviar em crises, pelo que recomendei o Neobianacid Acidez e Refluxo, que se apresenta como um produto à base de complexos vegetais e minerais, que exerce uma ação protetora da mucosa gastroesofágica, formando uma película barreira na mucosa que a irá proteger contra a agressão de sucos gástricos e substâncias irritantes, indicando que poderá ingerir um comprimido sempre que sentir necessidade, deixando-o apenas dissolver na boca<sup>(11)</sup>.

Após este aconselhamento procedi a informar que, caso a situação não se resolvesse a seguir o aconselhamento e as recomendações, deveria consultar um médico. O utente mostrou-se bastante satisfeito com o aconselhamento e recomendações, enaltecendo também a escolha de um produto à base de constituintes naturais para a sua situação.

**Caso 3.** Um utente deslocou-se à farmácia apresentando placas de seborreicas no couro cabeludo que se tornavam incomodativas e inestéticas, pois também existia uma situação de calvície. Deu-nos a indicação de que já utilizara vários champôs e algumas fórmulas líquidas de aplicação tópica sem qualquer sucesso.

Após análise com a presença da Diretora Técnica, sugeriu-se a aplicação de um medicamento manipulado, sob a forma de uma pomada de ácido salicílico a 10%, formulação que consta no Formulário Galénico Português– nesta concentração o ácido salicílico apresenta propriedades queratolíticas, sendo aconselhado para o tratamento em casos de quadros de hiperqueratose e descamações da pele.

Para a realização desta formulação recorreremos à utilização de 10g de ácido salicílico, 3,4g de vaselina líquida e 86,6g de vaselina sólida, procedendo à pesagem correta das mesmas e iniciando lentamente a incorporação por espatulação do ácido salicílico na vaselina líquida. De seguida realiza-se a incorporação, novamente por espatulação, da mistura anterior a pequenas quantidades de vaselina sólida e terminamos após a espatulação da pomada até que esta se encontre homogénea para posterior acondicionamento num recipiente opaco e devidamente fechado. Após esta manipulação procedemos à correta realização do rótulo e devido cálculo do preço respetivo à formulação.

No ato de atendimento tornou-se ainda importante reforçar os cuidados referentes ao manipulado, sendo que o mesmo apresentava um prazo de validade de apenas 3 meses e deverá realizar a sua aplicação de noite apenas na zona afetada pelas placas, recorrendo à utilização de luvas de proteção devido à grande concentração de ácido salicílico e tendo um cuidado redobrado para a mesma não entrar em contacto com as mucosas ou olhos, tendo

também sido aconselhado um protetor solar de elevada proteção para utilização diurna, tendo em conta a calvície do utente.

#### **4. CONCLUSÃO**

Ao iniciar o meu EC experienciei o receio se me encontraria apto para desempenhar as tarefas que constituem o dia a dia em FC, em especial foco o atendimento e aconselhamento ao utente. Ao ser recebido num ambiente amigável e promotor da aprendizagem, estes receios foram atenuando à medida que me foi começado a dar o voto de confiança para realizar atendimentos, sendo que a mentalidade de ajuda e de “porta sempre aberta” por parte de toda a equipa para me auxiliar em quaisquer questões promoveu desta forma o crescer da confiança nas minhas capacidades, culminando num terminar do estágio em que me sentia confiante nas minhas capacidades enquanto farmacêutico para desempenhar o trabalho esperado.

Para além disto, considero que não me teria sido possível escolher uma farmácia mais completa do que a FM para o término da minha formação, visto que dentro daquelas quatro paredes era possível encontrar uma enorme panóplia de produtos e terapias, desde produtos dermocosméticos, MNSRM, suplementos alimentares, medicação natural, entre outros, assim como uma equipa extremamente acolhedora, profissional e devidamente fundamentada sempre preparada para realizar os melhores aconselhamentos em qualquer que fosse a necessidade do utente.

Termino o meu Relatório de Estágio com os meus últimos agradecimentos, à proprietária e Diretora Técnica da Farmácia Moço, a Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo, por me ter aberto as portas e dado a liberdade para aprender, sempre com um olhar atento e preocupado no meu desenvolvimento, ao Dr. João Aveiro, pela presença contínua de segunda a sábado e por manter a “porta aberta” a dúvidas mesmo em feriados, pelo espírito crítico e conhecimento vasto que permitiam a motivação diária para corresponder às suas expectativas e também a toda a equipa, à Inês Lucas, Ana Fonseca, Jéssica Lopes, Daniel Silva, Márcia Bastos e D<sup>a</sup> Júlia por todos os ensinamentos, paciência e bons momentos passados nestes meses.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UC – **Estágio Curricular** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77432/17341/2017-2018?common\\_core=true&type=ram&id=1172](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/77432/17341/2017-2018?common_core=true&type=ram&id=1172)
2. Apoteca Natura – **Quem somos** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.apotecanatura.pt/quem-somos/>
3. Infarmed – **Normas Dispensa** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
4. Infarmed – **Portaria nº594/2004** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
5. Infarmed – **Medicamentos Manipulados** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
6. Ordem dos Farmacêuticos – **Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
7. Infarmed – **Portaria nº256/81** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/030\\_Port\\_256\\_81.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/030_Port_256_81.pdf)
8. Ordem dos Farmacêuticos – **Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
9. Bepanthere – **Cremses eczema** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: [https://www.bepanthere.pt/gama-bepanthere/cremses-eczema/bepanthere-eczema?utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_term=bepanthereeczema&utm\\_content=BepanthereEczema&utm\\_campaign=pt\\_pt\\_brandproduto\\_bepanthen\\_protect-the-brand\\_brand\\_always-on\\_exact\\_none\\_all\\_eczema&gclid=Cj0KCCQjwg7KJBhDyARIsAHRAXaF-vRjBBJBKSdkNuqDCho73MDwpT3bioxZiw90cCcAzE29SzDfixmsaAm4FEALw\\_wcB](https://www.bepanthere.pt/gama-bepanthere/cremses-eczema/bepanthere-eczema?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=bepanthereeczema&utm_content=BepanthereEczema&utm_campaign=pt_pt_brandproduto_bepanthen_protect-the-brand_brand_always-on_exact_none_all_eczema&gclid=Cj0KCCQjwg7KJBhDyARIsAHRAXaF-vRjBBJBKSdkNuqDCho73MDwpT3bioxZiw90cCcAzE29SzDfixmsaAm4FEALw_wcB)
10. Uriage – **Xemose** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/xemose-oleo-de-limpeza>

11. Bioderma – **Intensive Baume** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/atoderm/intensive-baume>
12. Aboca – **Neo Bianacid Acidez e Refluxo** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neo-bianacid-acidez-e-refluxo/>

# CAPÍTULO II

**Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Grupo Tecnimede



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

DMK – Departamento de *Marketing*

EC – Estágio Curricular

FC – Farmácia Comunitária

GTM – Grupo Tecnimede

HMR – *Health Market Research*

iTOP – Treino Individual para Profilaxia Oral (do inglês, *Individually Trained Oral Prophylaxis*)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

TMCH – Tecnimede *Consumer Healthcare*



## I. INTRODUÇÃO

Após cinco anos de aprendizagem e crescimento nas diversas áreas que constituem o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é-nos fornecida a oportunidade de complementarmos o nosso Estágio Curricular (EC), para além da passagem mandatária por Farmácia Comunitária (FC), com uma experiência adicional na área de Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, entre outras que poderão encontrar-se disponíveis.

Graças ao abrangente programa curricular do MICF, e perante o contacto prévio com unidades curriculares como Propriedade Intelectual e Empreendedorismo e, principalmente, Comunicação e Marketing Farmacêutico, e graças ao interesse pessoal gerado por estas unidades curriculares, tomei a decisão de complementar o meu EC com uma passagem pelo Grupo Tecnimede (GTM), no Departamento de Marketing (DMK).

O GTM surge em 1980 e até ao hoje apresenta-se como um conjunto de empresas farmacêuticas, orgulhando-se e promovendo o facto enquanto 100% português. No seu funcionamento normal compreende na casa todo o ciclo de vida do medicamento para utilização humana, desde o desenvolvimento à produção, assim como a sua promoção e comercialização. Possuindo o seu próprio centro de Investigação e Desenvolvimento, o GTM conta com mais de 100 moléculas desenvolvidas *in house* e mais de 2500 AIMs a nível global, sendo que desta forma consegue posicionar-se em três diferentes linhas comerciais em Portugal, contando também com presença internacional em Espanha, Itália, Marrocos, Colômbia e Brasil<sup>(1)</sup>.

Por se encontrar presente em todo o ciclo de vida do medicamento e pelo seu forte posicionamento no mercado português, o GTM apresenta um DMK constituído por:

- ❖ **Tecnimede**, apresentando-se como a primeira empresa e sendo a que deu o nome do GTM em 1980, responsável pela promoção e comercialização do seu portfólio inovador<sup>(2)</sup>;
- ❖ **Tender & Hospital Business**, criada em 1995 e responsável pela comercialização de todos os produtos da GTM em ambiente hospitalar em Portugal<sup>(3)</sup>;
- ❖ **Tecnigen**, empresa de genéricos que resulta da união da Farmoz e Pentafarma, presente em Portugal, Espanha e Itália, apresentando no seu portfólio a vertente de medicamentos genéricos<sup>(4)</sup>;

❖ **Tecnimed Consumer Healthcare (TMCH)**, criada em 2016, empresa responsável pela comercialização de produtos de venda livre no GTM. Dentro do seu portfólio conta com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, suplementos alimentares e produtos cosméticos.

**Tabela I** – Constituição do Departamento de Marketing do Grupo Tecnimed



Este EC permitiu-me o contacto com o departamento TMCH, possibilitando o trabalho de perto e o aprofundamento de conhecimentos relacionados com suplementos alimentares, medicamentos *Over-the-counter* (OTCs) e produtos de higiene oral, possibilitando também um crescer da perceção quanto aos mercados nacionais para cada um destes produtos, assim como todos os procedimentos relativamente à comercialização e passos por detrás de cada ato de venda e comunicação dos mesmos no seu principal canal de vendas, que é a FC.

O EC decorreu entre 10 de maio de 2021 e 9 de agosto de 2021, tendo a duração total de 3 meses, sob a orientação direta da farmacêutica e *Product Manager Junior*, Dra. Madalena Oliveira Duarte, com acompanhamento e supervisão da *Business Unit Manager*, Dra. Maria Inês Luzio. Do mesmo resultou o seguinte relatório de estágio, que compreende uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) com o intuito de demonstrar a minha visão crítica do estágio, assim como as experiências passadas no GTM.

## 2. ANÁLISE SWOT

Tabela II – Análise SWOT

<b>FORÇAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Integração na equipa do Grupo Tecnimede;</li><li>• Diversidade das tarefas atribuídas e dinamismo do fluxo de trabalho;</li><li>• Desenvolvimento e aprimoramento de capacidades/soft-skills;</li><li>• Valorização do estagiário e atribuição de responsabilidade.</li></ul>	<b>FRAQUEZAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Período de estágio reduzido;</li><li>• Baixo nível de formação na vertente de negócios e mercados.</li></ul>
<b>OPORTUNIDADES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Visão da área de negócio do setor farmacêutico;</li><li>• Possibilidade para participação em formações e reuniões internas;</li><li>• Obtenção de feedback e oportunidade de aprendizagem.</li></ul>	<b>AMEAÇAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abrangência da área industrial para diversos profissionais.</li></ul>

### 2.1. FORÇAS (STRENGTHS)

#### 2.1.1. Integração na equipa do Grupo Tecnimede

Todo o funcionamento e procedimento para a integração de um novo membro no GTM foi, sem dúvida, um dos pontos fortes do EC.

O primeiro dia foi passado em ambiente de formação com os diferentes órgãos que constituem o DMK do GTM, formações estas com os representantes das unidades Tecnimede (inovadores), Tecnigen (genéricos), *Tender & Hospital Business* e TMCH, no intuito de nos dar a conhecer o trabalho, de uma forma geral, de toda a equipa do Departamento onde nos iríamos encontrar inseridos. Foi neste período que nós, os estagiários, fomos também divididos pelas diferentes áreas, tendo eu sido atribuído a TMCH.

Devido às complicações em que o país se encontrava em maio, pelas restrições ligadas à COVID-19, o estágio decorreu em regime misto, sendo que tal facto em nada prejudicou o meu período de aprendizagem na empresa graças ao fornecimento de um computador de trabalho para conseguir aceder à rede interna da companhia por via remota, e à enorme

flexibilidade e organização de todo o Departamento, assim como à ação da minha orientadora, a qual, apesar dos períodos em casa, teve sempre o cuidado em manter-me integrado na equipa, assim como de me transmitir constantemente conhecimentos e esclarecimentos de dúvidas por teleconferências constantes.

Desta forma, graças ao excelente ambiente de trabalho e de orientação gerado, tive a possibilidade de me encontrar envolvido num ambiente de trabalho extremamente dinâmico e acolhedor, o que permitiu que desta forma conseguisse desenvolver e aprimorar as minhas capacidades profissionais e pessoais.

### **2.1.2. Diversidade das tarefas atribuídas e dinamismo do fluxo de trabalho**

O facto de o Departamento TMCH apresentar no seu portfólio um elevado número de produtos, desde suplementos alimentares e medicamentos a produtos de higiene oral, permitiu o contacto e a possibilidade de executar um elevado número de tarefas relacionadas com os mesmos.

Enquanto estagiário neste Departamento, as minhas funções iniciaram-se com um estudo e posterior avaliação teórica aprofundada relativamente aos produtos comercializados, de modo a entender os mesmos, para ser possível desenvolver uma melhor perceção e um pensamento crítico sobre as diferenciações relativamente à concorrência. Seguiram-se momentos de análise constante das mais diversas categorias de mercados nacionais, através de ferramentas de análise de mercado, tais como o *Health Market Research* (HMR), tarefa esta acompanhada sempre da pesquisa e reunião das principais características e métodos de comunicação da concorrência.

Outras das minhas funções passaram por análises de artigos científicos referentes aos produtos comercializados, para posterior apresentação à *Product Manager* e *Business Unit Manager*, assim como à adaptação destas informações, necessárias para a elaboração e revisão de materiais para venda, tal como todo o processo envolvido no colocar dos mesmos conforme a *compliance*, sendo esta uma atividade executada através de um trabalho direto com o Departamento Regulamentar, Departamento Jurídico e Departamento Médico.

Foi-me também possibilitado o acompanhamento de Delegados Comerciais no terreno em visitas a Farmácias, tendo sido o primeiro contacto com o ato de vendas e com todas as ferramentas que se encontram à disposição destes profissionais, incluindo também o acompanhamento de Delegados de Informação Médica, destinando-se estas visitas à apresentação do portfólio de produtos de Medicina Dentária, através de visitas a clínicas, médicos dentistas e higienistas orais.

Reforço que todo o fluxo de trabalho de que fui encarregue, assim como a organização e complexidade do programa de estágio, foi sempre proporcional ao desenvolver adequado das minhas capacidades na área, no decorrer dos três meses, o que contribuiu para um excelente e constante processo de aprendizagem.

### **2.1.3. Desenvolvimento e aprimoramento de capacidades/soft-skills**

Todas as tarefas que me foram incumbidas no decorrer dos 3 meses de estágio, aliadas ao ambiente dinâmico de trabalho, serviram como catalisador para uma complementação da minha vertente farmacêutica com as mais diversas *soft* e *IT skills*, que tive o prazer de desenvolver ao longo dos cinco anos de percurso académico, assim como um aprofundamento constante das mesmas, através da utilização recorrente de ferramentas informáticas, como o Microsoft Office, Acrobat Reader DC, entre outras.

Permitiu-me especialmente, de uma forma mais aprofundada, o contacto com a ferramenta *Microsoft Excel*, utilizada para a elaboração de diversos *spreadsheets* na comparação das diversas concorrências do nosso portfólio, sendo também a ferramenta mediadora para a obtenção de análises e leitura de mercados, o HMR.

Também, graças às diversas apresentações realizadas, juntando a isto a elaboração dos materiais digitais que acompanhavam as mesmas, proporcionou um desenvolver da minha capacidade de comunicação verbal de conteúdos científicos e visuais ao público, permitindo também o desenvolvimento da minha capacidade para a realização de *copywriting*, devido às traduções de inglês técnico constantes para a aplicação nas redes sociais dos produtos ou mesmo em materiais de venda.

### **2.1.4. Valorização do estagiário e atribuição de responsabilidade**

A valorização do estagiário foi de facto um dos pontos fortes do EC por sermos apenas dois estagiários para todo o DMK, atribuídos a vertentes diferentes, conduzindo isto ao gerar de um ambiente de maior atenção, disponibilidade e ajuda por parte de todos os membros do Departamento no promover do nosso desenvolvimento profissional. Graças a isto tive a oportunidade de trabalhar em diversos projetos, por não ser necessário a divisão do trabalho por vários estagiários, assim como a oportunidade de ter um elevado contacto constante com a minha orientadora, resultando numa aprendizagem mais rápida e célere das bases fundamentais para a execução das tarefas a mim delegadas.

Devido a isto tive o prazer de experienciar um ambiente verdadeiramente profissional, onde me deparei com um voto de confiança constante nas minhas capacidades e organização

para o cumprimento de prazos, permitindo isto um desenvolver de capacidades como autonomia e um pensamento crítico relativamente a esta área.

## **2.2. FRAQUEZAS (WEAKNESSES)**

### **2.2.1. Período de estágio reduzido**

O EC decorreu num período de três meses, período do qual tirei o máximo proveito e tive a possibilidade de promover o crescimento das minhas capacidades profissionais assim como a obtenção da visão de uma nova área e os conhecimentos relacionados com a mesma; no entanto, considero que o tempo atribuído a este estágio não permite que exista uma boa margem para a correta aprendizagem e para posterior aplicação dos conhecimentos adquiridos.

O período que decorre, no meu caso, entre a aprendizagem de como realizar uma análise e leitura de mercado, o entendimento das dinâmicas de produto, a perceção de como o ato de venda é efetuado e como trabalhar a própria venda e dinâmica do produto, assim como a realização de materiais que só entrarão em vigor num novo ciclo, e o período em que alcançamos o término do estágio, não é suficiente para ocorrer uma aplicação completa e aprofundada de toda a aprendizagem efetuada até ao momento.

Posto isto, e apesar de considerar o tempo de estágio adequado para a aquisição de noções gerais sobre o funcionamento da vertente de *marketing*, assim como para delinear as nossas perspetivas futuras relativas ao mercado de trabalho, considero ainda assim este aspeto uma fraqueza do estágio, pois não permite que o desenvolvimento das nossas competências alcance uma autonomia completa na resolução das diversas tarefas incumbidas.

### **2.2.2. Baixo nível de formação na vertente de negócios e mercados**

Apesar de não ser uma área de saída denominada como convencional para o profissional farmacêutico, não deixa de ser uma base imperativa para o alcançar do sucesso, tanto em Indústria Farmacêutica como em FC.

Aliando o facto de o farmacêutico ser o especialista do medicamento à capacidade de este possuir uma base sólida relativa à componente de negócios, tal poderá revelar-se como vantajoso nos diversos ambientes onde o profissional se possa encontrar. Ao adquirir bons e sólidos conhecimentos destas áreas, o farmacêutico tem a oportunidade de alcançar um melhor desempenho, não só a nível industrial mas também quando ao balcão de uma FC, tendo um melhor entendimento do dinamismo dos mercados e maior capacidade para trabalhar os mesmos, conseguindo uma maior e melhor promoção do *sell-out*, aumentando e fidelizando

também a carteira de clientes da farmácia e atingindo assim uma boa gestão publicitária dos produtos ou do dinamismo do próprio espaço.

Acrescente-se que hoje em dia as farmácias passam por um grau crescente de dificuldades no que toca à comercialização de produtos como MNSRM, produtos dermocosméticos, entre outros, devido ao surgimento de um número crescente de parafarmácias e até mesmo a venda *online*, as quais realizam a venda destes produtos a preços mais atrativos para o utente. Deste modo, a obtenção de conhecimentos de gestão e de desenvolvimento de negócio por parte de um farmacêutico torna-se imperativo para que este se encontre devidamente munido perante esta realidade atual do setor farmacêutico.

Posto isto, considero que a vertente comercial e tudo o que esta engloba deveria possuir um maior foco nos passos finais do nosso percurso académico, de modo a fornecer mais uma ferramenta para que o farmacêutico possa complementar o seu trabalho e seja verdadeiramente um perito não só do medicamento, mas dominando também o negócio em que assenta a FC.

## **2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)**

### **2.3.1. Visão da área de negócio do setor farmacêutico**

O setor farmacêutico apresenta-se como o cruzamento entre diversos negócios, indústrias e setores de atividade, tornando-se uma realidade competitiva e muito dinâmica, sendo imperativo que o farmacêutico se adapte no desenvolvimento das capacidades mais adequadas a uma boa gestão desta realidade relacionada com o *marketing* farmacêutico, assim como a capacidade para o desenvolvimento de modelos de negócio apropriados e adequados às diversas situações em que se poderá encontrar<sup>(5)</sup>.

No GTM tive a oportunidade de experienciar esta vertente no contexto de Indústria Farmacêutica, através da perceção do funcionamento de campanhas elaboradas para facilitar o ato de venda, adequando-se as mesmas ao panorama do mercado, assim como à revisão e análise dos resultados de forma a entender as variações a nível nacional.

### **2.3.2. Possibilidade para participação em formações e reuniões internas**

Ao longo dos três meses de EC tive a oportunidade de participar em diversas formações, sobre produtos de portfólio via remota a grupos de farmácias, a uma formação na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa no âmbito do iTOP (*Individually Trained Oral Prophylaxis*), assim como marcando presença em reuniões com toda a equipa da TMCH no intuito de simular treinos de visita e revisão de resultados.

Uma das formações mais marcantes foi realizada no âmbito de análise comportamental para utilização em âmbito de vendas, pelo orador Alexandre Monteiro, onde nos foi transmitida a vertente e as ferramentas para a leitura e análise pessoal em contexto de um ato de vendas/negócio ou mesmo em ato de transmissão de informações verbalmente, tendo-me marcado pessoalmente por acreditar que nas duas formações em que tive o prazer de participar, desenvolvi e aprimorei a minha capacidade para realizar um discurso público, assim como na adaptação do mesmo a cada ouvinte.

Posto isto, para além de todas as novas oportunidades e da promoção para a aprendizagem de novas bases numa área tão diferente das que nos acompanham nos 5 anos do MICF, na TMCH pude usufruir de todas as oportunidades formativas que foram surgindo neste período, as quais, desta forma, permitiram a minha aprendizagem e formação contínua ao longo dos três meses.

### **2.3.3. Obtenção de *feedback* e oportunidade de aprendizagem**

No último dia do meu EC fui convidado a participar numa reunião com a *Business Unit Manager*, Dra. Maria Inês Luzio, assim como com a minha orientadora, *Product Manager Junior*, Dra. Madalena Duarte.

Encaro esta reunião, incluindo todos os momentos de aprendizagem com as profissionais referidas anteriormente, como uma oportunidade de grande valor, não só pelo facto de não procedermos apenas à avaliação do meu trabalho ao longo dos três meses, mas também devido às críticas e elogios construtivos, além de todos os conselhos e dicas que resultaram das suas vastas experiências de sucesso na área, culminando numa melhor perceção pessoal quanto à realidade de trabalho, tanto ao nível de Indústria Farmacêutica como de FC.

## **2.4. AMEAÇAS (THREATS)**

### **2.4.1. Abrangência da área industrial para diversos profissionais**

A Indústria Farmacêutica caracteriza-se como um ramo profissional com um elevado leque de saídas profissionais, desde Investigação e Desenvolvimento, Controlo e Garantia de Qualidade, Assuntos Regulamentares, *Marketing* e Desenvolvimento de Negócio, entre outros. Devido a este facto, torna-se um ambiente altamente diverso no que toca à aquisição de profissionais provenientes de diversas áreas para complementar ou completar lacunas nos diversos departamentos.

Cada vez mais estes profissionais são, não apenas procurados e recrutados pela sua área de formação principal, mas sim pela capacidade de, através das suas competências e



capacidades, conseguirem acrescentar valor e desta forma contribuir para a evolução constante da empresa. Torna-se necessário que o futuro profissional consiga cultivar a sua inteligência emocional, assim como um espírito dinâmico e adaptativo à realidade, para poder ser encarado, para além da sua formação, como uma mais-valia para a empresa e para o seu departamento.

Na área de Marketing e do próprio negócio referente à vertente da saúde, acredito que o farmacêutico se poderá encontrar numa posição privilegiada quando comparado a profissionais de áreas como Gestão ou Economia, desde que o mesmo apresente facilidade para se capacitar de conhecimentos e ferramentas ao longo do seu percurso académico e profissional, visto que enquanto profissional farmacêutico possui uma formação completa e que abrange os variados tópicos referentes à saúde, o que se poderá traduzir numa maior sensibilidade e tato à análise e compreensão de mercados.

### **3. CONCLUSÃO**

Com o aproximar do término do meu percurso académico, é com enorme orgulho que afirmo que o estágio no DMK na TMCH foi, para além de uma experiência enriquecedora, uma ferramenta que permitiu a modulação da minha perceção perante o papel que um farmacêutico no mundo comercial.

Não só pelo facto de o GTM ser uma empresa de referência no mercado farmacêutico nacional, e por este motivo ter sido altamente desafiante e motivador no desenvolver das minhas capacidades para que estas fossem de encontro aos parâmetros expectados pelas minhas orientadoras, mas também pelo facto de ser situado noutra ambiente que não Coimbra, permitindo o meu crescimento pessoal e profissional fora da zona de conforto a que Coimbra tanto nos habituou.

Para terminar, gostaria de agradecer a todo o departamento da TMCH por todo o entusiasmo que senti na receção a um novo estagiário, por todos os bons momentos gerados, momentos quer de aprendizagem, quer de *teambuilding*, assim como a inclusão sem hesitação de um novo membro na equipa. Acrescendo a isto, de agradecer a elevada disponibilidade prestada ao permitirem-me sentir que, quer longe, quer perto, existia sempre uma porta aberta para me ajudar em qualquer dúvida ou questão, tudo isto culminando num excelente período de aprendizagem pessoal e interpessoal de três meses.

O meu maior obrigado à Dra. Madalena Duarte por todos os ensinamentos e bases que me transmitiu, pela porta aberta que disponibilizou a todo o momento, no auxílio em todas as dúvidas que surgissem, por mais pequenas que fossem, assim como toda a camaradagem e confiança em mim depositadas. À Dra. Maria Inês Luzio pelo espírito tão

simpático, acolhedor e construtivo, sempre com olho atento ao meu progresso e desenvolvimento e à Dra. Madalena Cruz por ter-se mostrado sempre disponível para qualquer questão que me surgisse. Finalizando, gostaria de agradecer também a toda a equipa de vendas da TMCH, a qual, desde conversas sobre o passado profissional de cada um, até à resolução de questões colocadas em atos de venda, assim como à paciência para levar um jovem farmacêutico ao terreno, me fez sentir, em todos os momentos de encontro, que realmente fazia parte da equipa – sem qualquer dúvida que este foi um dos maiores marcos no meu percurso académico, e que todos os ensinamentos e lições ficarão comigo para sempre.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tecnimede – **Sobre** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em:  
<https://www.tecnimede.com/pt/grupo-tecnimede/sobre>
2. Tecnimede – **Empresa** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em:  
<https://www.tecnimede.com/pt/tecnimede-no-mundo/portugal/tecnimede-comercial/empresa>
3. Tecnimede – **Farmoz** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em:  
<https://www.tecnimede.com/pt/tecnimede-no-mundo/portugal/farmoz-hospitalar/empresa>
4. Tecnimede – **Tecnigen** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em:  
<https://www.tecnimede.com/pt/tecnimede-no-mundo/portugal/tecnigen/empresa>
5. IDEFE – **Cursos** [Acedido a 14 de agosto 2021]. Disponível em:  
<https://www.idefe.pt/cursos/PMB>

# **CAPÍTULO III**

## **MONOGRAFIA**

**“TEIXOBACTINA E SEUS ANÁLOGOS COMO POTENCIAIS  
BACTERICIDAS EM ESTIRPES MRSA E VRE”**

## RESUMO

A resistência aos antimicrobianos (AMR, do inglês *Antimicrobial Resistance*) apresenta-se como uma das maiores ameaças e desafios à saúde pública mundial. De acordo com a *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), anualmente, nos Estados Unidos da América (EUA) cerca de 2.8 milhões de indivíduos contraem infecções por bactérias resistentes aos antimicrobianos, resultando em cerca de 35.000 mortes anuais. Segundo o relatório anual de AMR publicado, em 2019, pela *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) foram registadas na União Europeia 670 000 infecções por bactérias AMR, das quais resultaram 33 000 mortes. Neste contexto, a *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), alertou que no ano de 2030 as taxas de resistência aos antibacterianos de segunda linha de tratamento serão superiores em 72%, relativamente às reportadas no ano de 2005 e, ainda para o mesmo período, traduzir-se-ão no dobro no que respeita a antibacterianos de última linha de tratamento, o que trará gravíssimas consequências para a saúde pública e economia mundiais. A OECD alerta ainda, que em 2050, caso não sejam implementadas novas medidas, abordagens e estratégias, o índice de mortalidade anual poderá rondar os 10 milhões de óbitos devido a infecções por bactérias multi-resistentes (MDR) ou pan-resistentes (PDR).

Perante a emergência exponencial deste problema torna-se imperativo a pesquisa e desenvolvimento de novos compostos com atividade antimicrobiana, que demonstrem eficácia em estirpes bacterianas MDR ou PDR permitindo, deste modo, inverter esta situação a nível global.

Esta monografia tem por objetivo, sob a forma de revisão bibliográfica, transmitir e evidenciar as atuais perspetivas relativas a um biocomposto inovador, a Teixobactina, que marca o ponto de partida para o surgimento de uma nova classe de antibióticos promissora, devido ao seu elevado potencial de eficácia e capacidade de não gerar resistências em estirpes de bactérias de gram-positivo como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA, do inglês *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*), ou *Enterococcus* spp resistentes à vancomicina (VRE, do inglês *Vancomycin Resistant Enterococcus* spp.).

**Palavras-Chave:** Resistência aos antimicrobianos, biocompostos, teixobactina, MRSA, VRE.

## **ABSTRACT**

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the greatest threats and challenges to public health worldwide. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), annually in the United States of America (USA) about 2.8 million individuals contract infections by bacteria resistant to antimicrobials, resulting in about 35,000 deaths annually. According to the AMR annual report published in 2019 by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 670 000 infections by AMR bacteria were registered in the European Union, resulting in 33 000 deaths. In this context, the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) warned that in 2030 the rates of resistance to second-line antibacterials will be 72% higher than those reported in 2005, and still for the same period, will translate to double with regard to antibacterials of the last line of treatment, which will bring very serious consequences for public health and the world economy. The OECD also warns that in 2050, if new measures, approaches, and strategies are not implemented, the annual mortality rate could reach around 10 million deaths due to infections by multi-resistant (MDR) or pan-resistant (PDR) bacteria.

Given the exponential emergence of this problem, it is imperative to research and develop new compounds with antimicrobial activity, which demonstrate efficacy in MDR or PDR bacterial strains, thus allowing to reverse this situation at a global level.

This monograph aims, in the form of a literature review, to transmit and highlight the current perspectives regarding an innovative biocompound, Teixobactin, which marks the starting point for the emergence of a promising new class of antibiotics, due to its high potential of efficacy and ability to not generate resistance in gram-positive bacteria strains such as Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*), or Vancomycin-Resistant *Enterococcus* spp (VRE, Vancomycin-Resistant *Enterococcus* spp.).

**Key-Words:** Resistance to antimicrobials, biocompounds, teixobactin, MRSA, VRE.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMR – Resistência aos Antimicrobianos (do inglês *Antimicrobial Resistance*)

AT – Ácidos Teicóicos

CDC – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*)

COM<sup>A</sup> – Domínio de mediação de comunicação do aceitador (do inglês, *Acceptor communication-mediating domain*)

COM<sup>D</sup> – Domínio de mediação de comunicação do dador (do inglês, *Donor communication-mediating domain*)

D-allo-Ile – D-allo-Isoleucina

D-Gln – D-Glutamina

D-Thr – D-Treonina

EGM – Elemento genético móvel

EMA – Agência Europeia dos Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

GlcNAc – Dissacarídeo N-acetilglucosamina

iCHIP – *Isolation Chip*

L-Ala – L-Alanina

L-allo-End – L-allo-enduracididina

LI – Lípido I

LII – Lípido II

LIII – Lípido III

L-Ile – L-Isoleucina

L-Ile – L-Isoleucina

L-Ser – L-Serina

MDR – Bactérias multi-resistentes (do inglês, *Multidrug-resistant bacteria*)

MIC – Concentração Mínima Inibitória

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (do inglês *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*)

MurNAc – Ácido N-acetilmurâmico

N-GlcNAc – N-Acetilglucosamina

N-Me-D-Phe – D-Fenil Alanina

N-MurNAc – Ácido N-Acetilmurâmico

NRPS – Peptídeo Sintetases Não-Ribossomais

OECD – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (do inglês *Organisation for Economic Co-operation and Development*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PBP – Proteína de ligação à Penicilina (do inglês, *Penicillin-binding protein*)

PCP – Proteína Transportadora do Peptidil

PD<sub>50</sub> – Dose Protetora de 50% dos Indivíduos Expostos

PDR – Estirpes bacterianas pan-resistentes (do inglês, *Pandrug-resistant bacteria*)

POM – Polióxido de Metileno

PRSP – *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (do inglês, *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*)

REA – Relações Estrutura-Atividade

VRE – *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (do inglês, *Vancomycin-Resistant Enterococcus spp*)

VRSA – *Staphylococcus aureus* Resistentes à Vancomicina (do inglês, *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*)



# I. INTRODUÇÃO

O termo antibiótico, foi definido por Waksman em 1947 como um produto ou substância química, com atividade antimicrobiana, capaz de inibir o crescimento, ou induzir a morte bacteriana<sup>(1)</sup>. Waksman foi também o responsável pela descoberta da estreptomicina, assim como o impulsionador do *screening* e análise de amostras de solo para a descoberta de novas biomoléculas<sup>(2)</sup>.

A definição proposta por Waksman ainda hoje é utilizada, tendo como conceito que um antibiótico possui uma origem natural sendo o seu princípio ativo produzido por microrganismos. Atualmente, é aceite que substâncias de origem sintética, vegetal, entre outras, poderão ser designadas também como antibióticos<sup>(3)</sup>.

Os antibióticos exibem “toxicidade seletiva” na célula bacteriana, não interferindo em células eucariotas, considerando-se, idealmente, que estes compostos não deveriam apresentar qualquer efeito nefasto para com o Homem e animais<sup>(3)</sup>.

Contudo devido a uma utilização excessiva e abusiva destes compostos, rapidamente surgiram estirpes bacterianas portadoras de mecanismos de resistência aos antibióticos, colocando em causa a sua eficácia e, conseqüentemente a saúde pública mundial<sup>(4,5)</sup>. Assim, a comunidade científica internacional a par com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e outras organizações internacionais fizeram um apelo sobre a necessidade de desenvolvimento de novos compostos, que fossem ativos em estirpes bacterianas MDR consideradas prioritárias<sup>(6)</sup>. É neste contexto, que surge uma nova era da antibioterapia com a descoberta de peptídeos antimicrobianos (AMPs), que teve início com a Teixobactina, sendo a mesma isolada a partir de uma bactéria do solo através de uma técnica inovadora<sup>(7)</sup>.

Esta monografia teve por objetivo, através de uma revisão bibliográfica, compilar a informação disponível sobre a atividade, segurança e eficácia da Teixobactina e seus análogos enquanto potenciais bactericidas em estirpes de MRSA e VRE.

## I.1. A era pré-antibiótica

Um dos grandes marcos da medicina moderna é o surgimento da antibioterapia, assim como uma maior e melhor compreensão sobre os componentes patogénicos dos microorganismos<sup>(2)</sup>.

A descoberta dos antibióticos, que revolucionou a história universal da medicina moderna, permitiu baixar significativamente a taxa de mortalidade associada a infeções bacterianas, que até então não tinham cura<sup>(8)</sup>. De facto, durante o séc. XIX e até meados do séc. XX as doenças infetocontagiosas apresentavam-se como uma das maiores causas de

morte. Já na segunda metade do sec. XX até à atualidade, observou-se que a taxa de mortalidade por infecções bacterianas sofreu uma redução significativa para valores residuais, no entanto o mesmo não ocorreu em algumas regiões geográficas, como as dos países em desenvolvimento, onde ainda é possível depararmo-nos com situações preocupantes. Porém, nas últimas décadas os países desenvolvidos têm-se debatido com o surgimento de infecções causadas por estirpes bacterianas MDR ou até mesmo PDR, que afetam, sobretudo, indivíduos imunodeprimidos<sup>(1)</sup>.

Um cenário pré-antibioterapia, historicamente emblemático, foi o da Peste Negra, causado pelo agente etiológico *Yersinia pestis*, que foi o responsável por três pandemias: a Praga de Justiniano (séc. VI A.C.), que se disseminou do Egito para os Países do Mediterrâneo; a Peste Negra (séc. XIV), que se propagou do Mar Cáspio para a Europa, perdurando até ao ano de 1750 e resultando na morte de cerca de um terço da população europeia; por fim a Terceira pandemia (séc. XIX), que teve início na China na região de Yunnan, atingiu o Japão e partir de Hong Kong propagou-se a nível mundial<sup>(9,10)</sup>.

No entanto, é também a partir do séc. XIX, que são realizadas novas descobertas no que diz respeito ao mundo microbiano, provenientes da busca de resposta a questões como “Será a geração espontânea possível?” e “Qual é a natureza das doenças infecciosas?” – respostas obtidas por Robert Koch, que permitiram o desenvolvimento dos postulados da microbiologia - Postulados de Koch. É, ainda, com Robert Koch que surge a possibilidade de realizar culturas bacterianas *in vitro*, abrindo, assim, a possibilidade a um melhor e maior conhecimento sobre a célula bacteriana e de outros microrganismos, o que permitiu, posteriormente, a descoberta da penicilina por Sir Alexander Fleming<sup>(1)</sup>.

## **1.2. A descoberta da penicilina e o seu impacto na saúde mundial**

A descoberta e utilização terapêutica da penicilina veio revolucionar o conceito, que à época existia sobre a antibioterapia. Em 1929, Sir Alexander Fleming faz uma descoberta, que viria a revolucionar a História Universal da medicina Moderna – a penicilina e o seu potencial enquanto agente inibitório do crescimento bacteriano<sup>(11)</sup>.

A descoberta deste composto associada aos resultados clínicos irrefutáveis na terapêutica de infecções bacterianas, sem esquecer a ausência de toxicidade demonstrada, permitiu dar início a uma nova era na pesquisa e descoberta de novos antibióticos<sup>(12)</sup>.

## **1.3. A época de ouro da antibioterapia**

A descoberta da atividade antimicrobiana da penicilina em 1928<sup>(11)</sup> foi seguida de uma iniciativa tomada por Selman Waksman em meados de 1940<sup>(13)</sup>, tendo sido este o primeiro a

efetuar uma pesquisa aprofundada, relativamente à atividade antimicrobiana de bactérias do solo, particularmente com os géneros *Streptomyces* e *Streptomycetes*, assim como a deteção da sua capacidade inata para a produção de compostos antimicrobianos<sup>(14)</sup>. Esta iniciativa permitiu a descoberta de compostos como a actinomicina, neomicina, estreptomina e muitos outros<sup>(15)</sup>, assim como o desenvolvimento de diversas técnicas inovadoras para a cultura de bactérias<sup>(14)</sup>, que abriram as portas ao início da denominada Época de Ouro da Antibioterapia, demarcada pela descoberta de vários antibióticos, que viriam aumentar de uma forma significativa a esperança média de vida da população mundial<sup>(16)</sup>.

Entre 1940 e 1970 foram descobertas vinte e três classes de antibióticos, provenientes de dezanove espécies bacterianas e sete fungos<sup>(15)</sup>. Contudo, nos últimos 50 anos, apenas foi descoberto mais um composto para utilização clínica - a daptomicina<sup>(14)</sup>.

No entanto, com a utilização massiva da antibioterapia, a comunidade científica internacional foi confrontada com uma evolução bacteriana constante, que tem permitido a sua adaptação e sobrevivência quando expostas a estes compostos. Atualmente, encontra-se descrito um variado número de genes codificadores de resistência bacteriana a vários antibióticos de diferentes classes ou famílias<sup>(2)</sup>, o que indica a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novos antibacterianos eficazes para combater infeções por estirpes bacterianas portadoras desses genes de resistência e que não apresentam suscetibilidade às alternativas, atualmente disponíveis.

#### **1.4. Resposta bacteriana aos antimicrobianos: tolerância versus resistência**

Em 1944 foi reconhecido que algumas estirpes bacterianas sobreviviam durante a terapêutica bacteriana sem, contudo, sofrerem mutações, que se traduzissem em resistência aos compostos antibacterianos, apesar de estas estarem associadas à ausência de eficácia da antibioterapia. Assim foram definidos os termos “tolerância” e “persistência” para classificar o comportamento bacteriano aquando da sua exposição a concentrações de compostos com actividade inibitória<sup>(17)</sup>.

##### **Tolerância.**

Define-se como a capacidade bacteriana para sobreviver a elevadas concentrações de antibióticos sem que ocorra alteração do valor de Concentração Mínima Inibitória (MIC)<sup>(17)</sup>. A tolerância pode traduzir-se num crescimento lento ou em períodos longos de não crescimento resultando na sobrevivência da bactéria<sup>(18)</sup>.

##### **Resistência.**

Define-se como a capacidade de sobrevivência das bactérias a elevadas concentrações de antibióticos, independentemente da duração da terapêutica e é quantificada através da

determinação do MIC ao composto antibacteriano<sup>(12)</sup>. A capacidade de algumas bactérias em resistirem ao efeito tóxico dos antibacterianos, permite-lhes uma vantagem evolutiva seletiva<sup>(18)</sup>.

### **1.5. Desenvolvimento de novas moléculas e alternativas aos antibacterianos clássicos**

O aumento do número de estirpes bacterianas MDR e todas as consequências provenientes das mesmas, que advêm para a saúde pública mundial, associada à pouca ou inexistente eficácia dos compostos atualmente disponíveis, torna imperativa a necessidade de desenvolvimento de novos antibacterianos, ou novas alternativas terapêuticas<sup>(19)</sup>.

Em 2018 a OMS reportou que em 22 países, foram diagnosticadas, em cerca de 500.000 indivíduos, infeções causadas por estirpes bacterianas portadoras de AMR. As estirpes bacterianas consideradas como mais prevalentes foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Salmonella* spp. A OMS reporta ainda que em situações de bacteriémia a taxa de resistência a pelo menos um antibiótico, dos mais comumente utilizados, variou entre 0 e 82%. Alerta ainda para a situação de extrema gravidade a nível internacional e para a importância dos diferentes países anuírem à implementação de sistemas de monitorização, que permitam identificar e quantificar estirpes bacterianas MDR<sup>(20)</sup>.

Foi neste contexto que em 2017 a OMS publicou uma lista de microrganismos patogénicos prioritários para o desenvolvimento de novos compostos antimicrobianos<sup>(21)</sup>. É ainda de destacar que se não forem tomadas quaisquer medidas, quer na descoberta de novas terapias, quer na prevenção, em 2050 poderão ocorrer cerca de 10 milhões de mortes devido a infeções por bactérias MDR, ultrapassando em muito o número de mortes por outras patologias, que à data são as que apresentam maiores taxas de mortalidade a nível mundial<sup>(22)</sup>.

Nas últimas décadas tem-se observado uma abstenção por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de compostos com atividade antibacteriana. Essa falta de investimento prende-se com três fatores: o económico, sendo que é uma área que envolve um elevado custo e baixo lucro; o surgimento de estirpes resistentes aos novos compostos num curto período de tempo após a sua aprovação de Autorização de Introdução no Mercado (AIM); tempo de aprovação por parte das Entidades Reguladoras Europeia e Americana (EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*)<sup>(23)</sup>.

Contudo têm surgido novas alternativas terapêuticas aos antibacterianos clássicos, como anticorpos monoclonais, bacteriófagos, células mesenquimais, lipossomas e, no que respeita à prevenção o desenvolvimento de vacinas (tabela I)<sup>(19,23)</sup>.

**Tabela I-** Exemplos de novas alternativas terapêuticas aos antibacterianos clássicos  
(Adaptada de <sup>(19)</sup>.)

Novas terapêuticas/Prevenção	Identificação	Atividade	Local/Alvo de ligação	Estado
Anticorpos Monoclonais	<b>MEDI4893</b> (Imunoglobulina G1)	<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a)</sup> (MSSA e MRSA)	$\alpha$ -toxina	Ensaio Clínico de Fase II
	<b>AR-301</b>			Ensaio Clínico de Fase I/IIa
	<b>ASN100</b> (Combinação de dois anticorpos monoclonais, ASN1 e ASN2)		ASN1: $\alpha$ -toxin e 5 leucocidinas (HlgAB, HlgCB, LukED, LukSFPV); ASN2: LukGH	Ensaio Clínico de Fase II Cancelado
	<b>514G3</b>		Proteína A (SpA)	Ensaio Clínico “cego” Controlado
	<b>MEDI3902</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PcrV; Psl	Ensaio Clínico de Fase II
	<b>Bezlotoxumab</b>	<i>Clostridium difficile</i>	Toxina B	Ensaio Clínico de Fase III
Vacinas	<b>SA4Ag</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	ClfA/MntC/CP5/CP8	Ensaio Clínico de Fase IIb a decorrer
	<b>STEBVax</b>		Enterotoxina B(SEB)	Ensaio Clínico de Fase I concluídos
	<b>NVD-3A</b>		rAls3p-N	Ensaio Clínico de Fase II a decorrer
	<b>rAT e rLukS-PV</b>		$\alpha$ -toxina	Ensaio Clínico de Fase I concluídos
			PVL	
	<b>r-TSST-Iv</b>	Enterotoxina A e C1, TSST-I	Ensaio Clínico de Fase II a decorrer	
<b>VLA43</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Proteínas membranares externas	Ensaio Clínico de Fase II/III concluídos	
Bacteriófagos	<b>SAL200</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Lise da parede celular	Concluídos
	<b>CF-301</b>			Ensaio Clínico de Fase II a decorrer
	<b>OMK01</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<b>BFCI</b>			
	<b>Pyo</b>	<i>Escherichia coli</i>		
		<i>Proteus mirabilis</i>		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
		<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Enterococcus spp.</i>				
	<i>Streptococcus spp.</i>			
Lipossomas	<b>CAL02</b>	Bactérias de Gram-positivo e negativo incluindo o grupo <sup>b)</sup> ESKAPE	Interação com diversas toxinas bacterianas	Fase clínica

Além das novas alternativas, anteriormente descritas e exemplificadas na tabela I, a comunidade científica internacional tem dirigido o seu interesse para a descoberta de biocompostos com atividade antibacteriana. Neste contexto, inclui-se a pesquisa de microrganismos de solos produtores de metabolitos antimicrobianos, utilizando tecnologias que possibilitem o seu crescimento, como seja a tecnologia iCHIP (*Isolation Chip*), que permitiu a descoberta da teixobactina<sup>(23)</sup>.

## 2. TEIXOBACTINA E SEUS ANÁLOGOS

### 2.1. Tecnologia ichip e o seu papel na descoberta da teixobactina

A prevalência de microrganismos bacterianos no meio ambiente encontra-se estimada entre as ordens de  $10^5$  e  $10^6$ . No entanto, o número de microrganismos cultiváveis *in vitro*, comparativamente a esta prevalência, é muito reduzido, o que limita o conhecimento e acesso à descoberta de novos géneros, espécies e/ou estirpes capazes de exibirem potencial antibacteriano<sup>(24)</sup>.

Em 2002 foi desenvolvida a tecnologia iCHIP que passou a permitir transferir, de uma forma parcial, o processo de cultura *in vitro* convencional, para um processo *in situ*, que mantém o habitat natural das comunidades microbianas. Desta forma passou a ser possível disponibilizar e manter fatores de crescimento naturais indispensáveis à cultura e, conseqüente crescimento destes microrganismos<sup>(25)</sup>.

A tecnologia iCHIP permite o aumento da capacidade de isolamento de microrganismos fastidiosos dos solos na ordem dos 50%, quando comparada com as técnicas laboratoriais convencionais<sup>(26)</sup>. Esta técnica permite não só a utilização da capacidade inata das espécies bacterianas para se desenvolverem de forma potenciada nos seus habitats naturais<sup>(27)</sup>, como também a produção de biocompostos com atividade antimicrobiana<sup>(28)</sup>. Possui ainda a versatilidade de permitir a transferência de culturas, ou seja: após o desenvolvimento das colónias *in situ*, é possível assegurar o seu crescimento contínuo *ex situ* (condições laboratoriais)<sup>(25,26)</sup>.

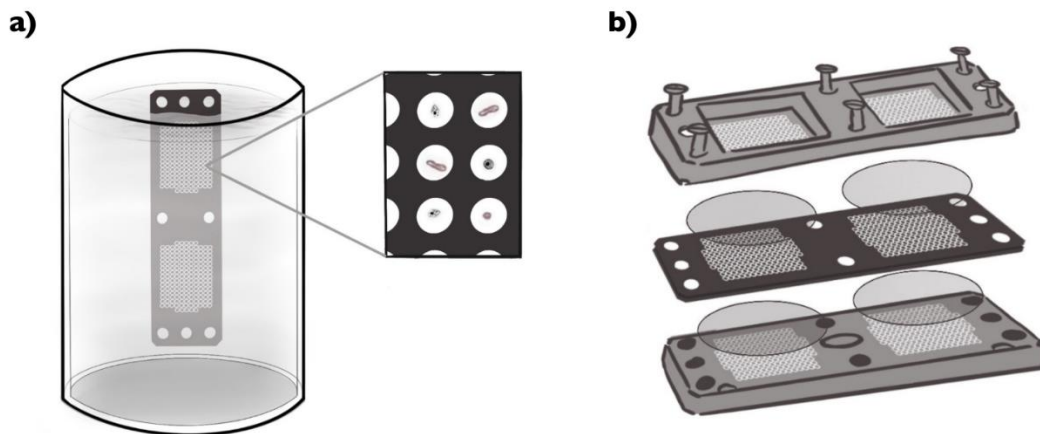
#### 2.1.1. Material e procedimento

A tecnologia iCHIP permite o isolamento e crescimento de bactérias promovendo o crescimento no seu meio natural<sup>(13)</sup>. Esta tecnologia utiliza um sistema com centenas de camaras de difusão, permitindo a cada uma destas camaras albergar colónias individuais. Este sistema de difusão foi, portanto, idealizado para permitir que as células aprisionadas nas camaras de difusão consigam captar diretamente os nutrientes disponíveis no seu respetivo meio ambiente. Seguidamente, proceder-se-á descrição do sistema iCHIP (figura I):

- ❖ Uma placa central de Polióxido de Metileno (POM) com uma rede de poros, que atravessam a mesma com aproximadamente 1mm de diâmetro<sup>(27)</sup>, sendo que estes permitem o desenvolvimento das colónias bacterianas<sup>(25)</sup>;
- ❖ Duas membranas que apresentem algum grau de permeabilidade, aplicadas em cada face da placa central, com o intuito de impedir a migração das bactérias,

que se encontram isoladas nos poros, mas que ainda assim permitem a troca de nutrientes e fatores de crescimento através da mesma<sup>(13)</sup>;

- ❖ Dois painéis que exercem uma função estrutural, apresentando poros correspondentes aos da placa central, aplicados em cada face da placa central com as membranas previamente aplicadas, com o intuito de, simultaneamente, promover a fixação do sistema, assim como a difusão dos fatores de crescimento presentes no meio ambiente<sup>(25,27)</sup>.



**Figura I.** Representação esquemática do sistema iCHIP (Adaptado de <sup>(27)</sup>.)

Legenda: a) – Placa central do sistema iCHIP submersa numa suspensão de células e representação de células isoladas por poro aquando da solidificação do meio de cultura com agar. b) - Representação esquemática da montagem do sistema: placa central situada entre as membranas, fixada posteriormente pelos painéis estruturais.

Para proceder à obtenção de uma colónia por poro é necessário recolher uma amostra do ambiente de interesse e suspender a mesma num meio de cultura com agar fundido, seguida da sua diluição<sup>(27)</sup>. Após a introdução da placa central no meio cultura com agar na respetiva diluição e posterior solidificação do meio de cultura com agar, são aplicadas as membranas semipermeáveis, finalizando-se o procedimento com a aplicação dos painéis de fixação. Após a montagem do sistema este é inoculado novamente no ecossistema onde, previamente, foi recolhida a amostra inicial (figura I)<sup>(25,27)</sup>.

No entanto, esta é uma técnica que apresenta algumas limitações na sua utilização: dificuldade no cultivo de microrganismos que dependam de fatores ou biocompostos produzidos por outros microrganismos presentes no ecossistema; manutenção do grau ótimo de humidade para impedir que ocorra uma desidratação excessiva do agar onde se encontram as colónias isoladas; posicionamento do sistema à superfície de um ecossistema aquático,

sendo que este poderá gerar condições anaeróbias na parte inferior da placa, o que poderá comprometer o crescimento microbiano<sup>(25)</sup>.

Apesar das limitações anteriormente referidas, esta técnica inovadora permitiu a descoberta de uma nova espécie de  $\beta$ -proteobactérias, relacionadas com o género *Aquabacteria*, designadas provisoriamente por *Eleftheria terrae*, espécie esta, que rapidamente captou interesse da comunidade científica devido à produção de um biocomposto com atividade antibacteriana<sup>(26)</sup> – a Teixobactina, que revelou ter uma forte eficácia em estirpes MDR de MRSA e VRE<sup>(29,30)</sup>.

## 2.2. Caracterização e origem da teixobactina

A teixobactina apresenta-se como um composto natural, detentor de uma potente atividade antibacteriana em uma grande variedade de bactérias de Gram-positivo, inclusivamente em estirpes MDR<sup>(29)</sup> como MRSA, VRE, *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (PRSP), *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* e *Bacillus anthracis*<sup>(31)</sup>. A teixobactina é um dos primeiros antibióticos a serem desenvolvidos na última década. Sendo ainda de referir que além da sua atividade antibacteriana eficaz, foi demonstrada também *in vitro* a impossibilidade bacteriana em adquirir/desenvolver resistência a este biocomposto<sup>(7)</sup>.

A teixobactina caracteriza-se como um undecapeptídeo<sup>(32)</sup>, que apresenta uma macrolactona tetrapeptídica como núcleo<sup>(29)</sup>. Na sua conformação apresenta quatro aminoácidos com uma apresentação estereoquímica de conformação D, nomeadamente D-Fenil Alanina (N-Me-D-Phe), D-Glutamina (D-Gln), D-*allo*-Isoleucina (D-*allo*-Ile) e D-Treonina (D-Thr), assim como um aminoácido de estereoquímica L de natureza invulgar, denominado L-*allo*-enduracididina (L-*allo*-End)<sup>(33)</sup>. As enduracididinas são uma classe rara de aminoácidos, que apresentam uma porção cíclica invulgar de guanidina e que exercem uma forte ação antibacteriana<sup>(31)</sup>.

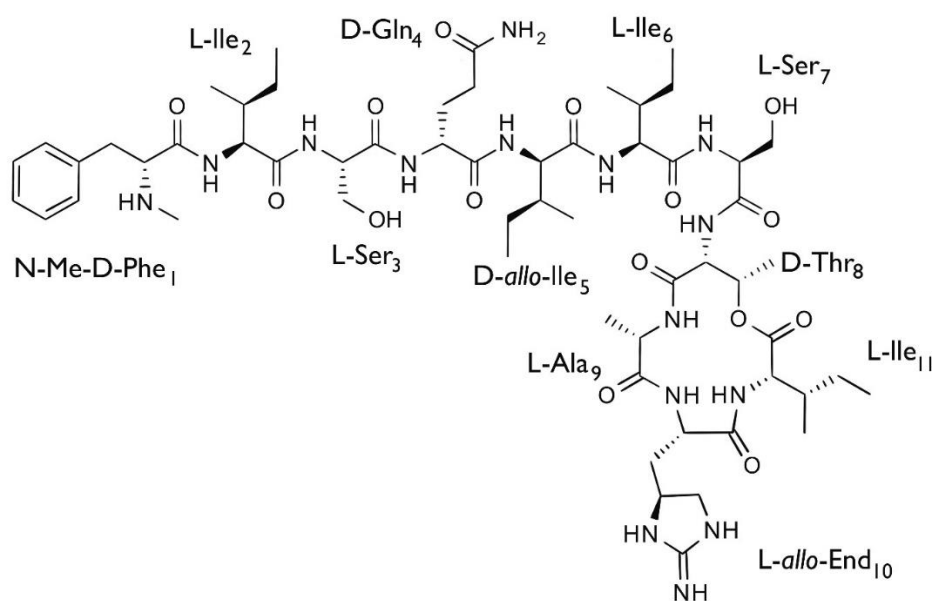
A teixobactina é sintetizada de forma gradual<sup>(34)</sup> a partir de dois genes, *txo1* e *txo2*, que codificam duas enzimas Peptídeo Sintetases Não-Ribossomais de grandes dimensões (NRPS): a Txo1, na qual se inicia a síntese de teixobactina e que apresenta seis módulos constituintes e a Txo2<sup>(35)</sup>, que é apenas constituída por cinco módulos<sup>(34)</sup>. Estes módulos, de forma semelhante a outras estruturas NRPS, apresentam um domínio C, responsável pela condensação; um domínio A, responsável pela adenilação do substrato e um domínio da proteína transportadora do peptidil (PCP), responsável pelo transporte deste. Cada um dos módulos é responsável pela catálise das diferentes etapas da síntese da teixobactina<sup>(36)</sup>.



Para além dos domínios comuns, a Txo1 apresenta um domínio relativo à metilação (MT) assim como um *Donor communication-mediating domain* (COM<sup>D</sup>) localizado no carbono terminal e a Txo2 apresenta dois domínios tioesterase e um *Acceptor communication-mediating domain* (COM<sup>A</sup>) localizado no azoto terminal. Os domínios COM<sup>D</sup> e COM<sup>A</sup> (C-terminal da Txo1 e N-terminal da Txo2, respetivamente) são essenciais para que as enzimas Txo1 e Txo2 se reconheçam e se liguem uma à outra, a fim de garantir a produção do composto, contudo é necessária uma investigação mais aprofundada de forma a concluir sobre a sua função na síntese da teixobactina<sup>(34)</sup>.

### 2.3. Relação estrutura-atividade da teixobactina

Para que seja possível o desenvolvimento de terapias que assentem na teixobactina e no seu potencial antibacteriano torna-se imperativo o entendimento da Relação Estrutura-Atividade (REA) deste composto, identificar quais os aminoácidos essenciais para a sua ação, determinar quais as porções responsáveis pelas ligações ao Lípido II (LII) e Lípido III (LIII) e que serão responsáveis pela sua atividade antibacteriana. A resposta a estas questões têm por objetivo facilitar o processo de *screening* de novos análogos da teixobactina com potencial para administração clínica<sup>(37)</sup>. Com o estabelecimento da REA, torna-se também possível a síntese do composto original da teixobactina, recorrendo a uma síntese peptídica sequencial ou por construção convergente<sup>(38)</sup>. No capítulo que se segue foi realizada uma breve análise da REA, assim como um esquema da estrutura original da teixobactina (figura 2) e outro que evidencia o grau de compatibilidade para a realização de substituições e alterações conformacionais nesta mesma estrutura (figura 3).



**Figura 2** – Estrutura do composto original da teixobactina (Adaptado de (39))

### **Terminal N.**

A existência deste terminal catiónico (terminal N) apresenta-se como essencial para a atividade antibacteriana da teixobactina(39), sendo sugerido que poderá ser a porção responsável por efetuar ligações de hidrogénio entre a teixobactina e o grupo pirofosfato membranar presente no LII(37,40), sendo que remoção do terminal N da estrutura da teixobactina resulta numa redução da atividade antibacteriana, sem conduzir à perda total da mesma(41).

### **N-Me-D-Phe<sub>1</sub>.**

A remoção desta porção do composto resulta na perda acentuada de potencial antibacteriano por parte da teixobactina, sendo o anel aromático responsável por interações com a superfície da membrana celular(39), promovendo a formação de ligações hidrofóbicas à cadeia lipídica do LII e LIII<sup>(37)</sup>. A substituição deste anel fenil com um azoto terminal por um anel bifenil com um azoto terminal resultou numa MIC oito vezes mais reduzida que a da teixobactina natural(42), o que comprova o importante papel de um anel fenólico nesta posição para que o composto exerça atividade antibacteriana.

Nesta porção se ocorrer uma alteração da estereoquímica do carbono alfa deparamo-nos com uma perda da atividade, o que indica que esta alteração poderá interferir com a ligação do terminal N ao LII(39).

Esta porção também se apresenta como um dos dois resíduos da molécula original, que possui uma carga positiva(38).

### **D-Gln<sub>4</sub>.**

Porção que pode facilmente ser substituída por outros aminoácidos, como D-alanina ou arginina, mantendo sempre uma atividade antimicrobiana boa a moderada. No entanto, a inversão estereoquímica desta substituição resulta numa perda completa da atividade antimicrobiana visto que uma conformação L interfere com a formação do oligómero(39), tornando-se crítica para a estabilidade estrutural do composto<sup>(43)</sup>.

### **D-allo-Ile<sub>5</sub>.**

Porção que não tolera alterações ou modificações. Aquando da substituição por D-Lisina verificou-se perda total da atividade da teixobactina<sup>(37)</sup>. Ao ser substituída por D-Valina verificou-se uma redução desta mesma atividade, já com a substituição da D-Lisina por D-Alanina observou-se a perda total de atividade antibacteriana do biocomposto(39).

A porção D-allo-Ile<sub>5</sub> exerce uma função de âncora na membrana da célula<sup>(44)</sup> e tem um papel essencial para a promoção de uma desorganização estrutural por parte da teixobactina, que se apresenta como uma das característica importantes para a boa manutenção de atividade da mesma<sup>(32)</sup>.

### **D-Thr<sub>8</sub>**

Porção que representa um papel fulcral na estrutura da teixobactina. Localização para uma acilação do carbono terminal, que tem como objetivo a formação da porção macrocíclica da teixobactina, que por sua vez irá promover a ligação ao pirofosfato do LII. Ao utilizarem-se análogos lineares ou realizando a inversão da estereoquímica, observa-se a perda de atividade antibacteriana.

A presença do grupo  $\beta$ -Metil é também essencial para a qualidade da atividade antimicrobiana, sendo que a substituição do oxigénio  $\beta$  por nitrogénio potencia essa mesma atividade(39).

### **L-Ile<sub>2</sub>**

Resíduo extremamente sensível a modificações e substituições. Substituições efetuadas recorrendo a aminoácidos de estrutura semelhante à L-Ile, como a L-Leucina e L-Valina, resultam numa redução da atividade antibacteriana do composto, e a substituição por Lisina<sup>(37)</sup> ou L-Alanina elimina esta atividade(37,39). A realização de uma N-metilação anula esta mesma atividade devido à interferência na ligação do terminal N ao grupo pirofosfato do LII(39).

### **L-Ser<sub>3</sub>**

De forma geral é possível realizar alterações na posição deste resíduo, sem causar um comprometimento da atividade antibacteriana, em virtude do grupo  $\beta$ -hidroxilo presente não comprometer a atividade do composto(39). Esta posição é responsável por promover a formação de ligações de hidrogénio entre monómeros, ligando-se à porção Ser<sub>7</sub>(40).

### **L-Ile<sub>6</sub>**

Apresenta-se como crítica para a obtenção de um efeito antibacteriano por parte do composto, exercendo uma ação âncora na membrana celular<sup>(44)</sup>, sendo que a sua substituição por lisina<sup>(37)</sup>, alanina, leucina, fenilalanina e valina conduzem à perda de atividade<sup>(45)</sup>. A metilação do azoto não inibe por completo a atividade antibacteriana da teixobactina, o que indica que o protão presente na ligação N-H poderá não intervir nas ligações de hidrogénio intermoleculares(39).

### **L-Ser<sub>7</sub>**

Região sensivelmente mais suscetível a substituições, sendo observado um aumento da MIC aquando de substituição a este nível, sem perda de atividade<sup>(37)</sup>. Uma metilação a nível do azoto anula a atividade do composto devido à interferência, que esta metilação gera para o surgimento de ligações de hidrogénio intermoleculares entre a L-Ser<sub>7</sub> e L-Ser<sub>3</sub>(39,40). A eliminação do grupo  $\beta$ -hidroxilo também conduz a um impacto negativo a nível da atividade da teixobactina(39).

### **L-Ala<sub>9</sub>.**

Possibilidade de gerar variações a nível desta posição, aceitando substituições por Lisina e Ornitina(39), sendo tolerante a substituições catiónicas ou hidrofóbicas<sup>(37)</sup>. No entanto, ao realizar uma inversão estereoquímica ou substituição por fenilalanina(39), ou glicina conduz à perda da atividade antibacteriana devido a alterações conformacionais no macrociclo(39).

### **L-Ile<sub>11</sub>.**

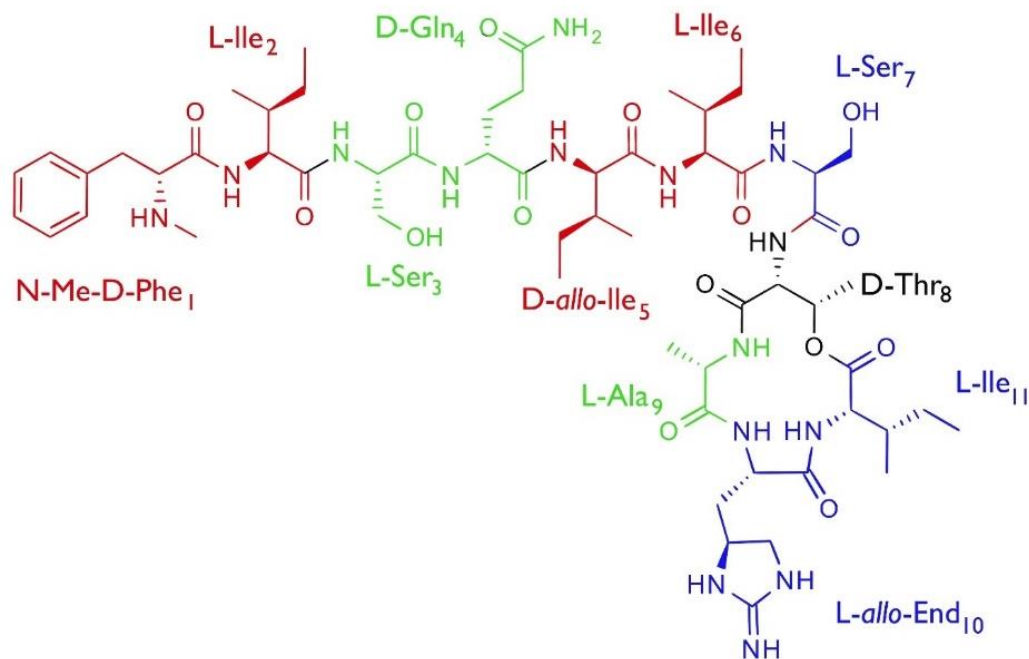
Substituições nesta região são possíveis de realizar, obtendo um potencial antibacteriano, que varia entre moderado a excelente. No entanto recorrer a uma substituição por lisina, ou outros resíduos hidrofóbicos resulta num decréscimo elevado na atividade antibacteriana da teixobactina ou dos análogos obtidos(39).

### **L-allo-End<sub>10</sub>.**

Aminoácido que se apresenta como chave para a observação de uma potente atividade antibacteriana da teixobactina<sup>(31)</sup>, mas que não é crucial para a obtenção da mesma. Substituições com base em aminoácidos catiónicos ou hidrofóbicos são bem aceites resultando numa perda reduzida ou nula de atividade antibacteriana, quando comparados à teixobactina original<sup>(37)</sup>.

É no entanto um dos pontos de interesse para substituição, tendo em conta que esta posição apresenta uma elevada tolerância a substituições permitindo a pesquisa de análogos deste biocomposto mais eficazes e menos dispendiosos<sup>(37)</sup>.

Para efeitos de substituição tolera compostos carregados positivamente como a arginina e lisina<sup>(7)</sup> - No entanto, também permite a substituição recorrendo à alanina sem que ocorra uma perda significativa de atividade<sup>(46)</sup>.



**Figura 3** – Nível de tolerância para substituição dos aminoácidos na molécula de teixobactina - Adaptado de (37)

Legenda: Vermelho – Tolerância muito reduzida a substituição; Azul – Tolerância mediana a substituição; Verde – Boa tolerância a substituição; Preto – Treonina

### Estereoquímica.

A existência de quatro aminoácidos com uma natureza estereoquímica D na estrutura da teixobactina, após substituição pelos seus L-análogos, foi comprovada como fulcral para a natureza antibacteriana da teixobactina, sendo que esta substituição conduziu a uma perda de cerca de 64 vezes da atividade antibacteriana do biocomposto, quando testado em uma estirpe de *S. aureus*<sup>(29,43)</sup>. Isto poderá advir do facto de os peptídeos com um nível elevado de D-aminoácidos serem, por norma, menos suscetíveis a degradações enzimáticas<sup>(37,43)</sup>.

Análises de Ressonância Magnética Nuclear efetuadas em análogos da teixobactina, que possuíam análogos de conformação L dos D-aminoácidos, demonstraram que estes D-aminoácidos desempenham um papel essencial para a obtenção e manutenção de uma estrutura química amorfa por parte da teixobactina, sendo que é este estado amorfo, que confere capacidade à teixobactina para interagir com as suas moléculas alvo: LII e LIII<sup>(37)</sup>.

É ainda de referir que a literatura científica disponível defende que a estereoquímica relativa do peptídeo, não se limitando apenas à estereoquímica dos aminoácidos individuais, é um dos motivos para a obtenção do seu excelente potencial antibacteriano<sup>(37)</sup>.

### **Estrutura química.**

A teixobactina é constituída por duas porções: um anel macrolactona constituído por 4 aminoácidos e uma “cauda” N-terminal constituída por 7 aminoácidos. Para a avaliação da importância de cada uma destas porções foi sintetizado um análogo denominado *seco-Arg<sub>10</sub>-teixobactina*, que não apresenta uma ligação ester entre a porção Ile<sub>11</sub> e a D-Thr<sub>8</sub> e que por esse motivo não apresenta uma ciclização do anel. O resultado da avaliação do potencial antibacteriano deste análogo foi nulo, o que demonstrou que a macrolactona é essencial para a obtenção de atividade antibacteriana, sendo proposto que é a responsável por promover a ligação da teixobactina ao LII através de pontes de hidrogénio entre o LII e a macrolactona<sup>(37)</sup>.

Para a análise da “cauda” N-terminal foi obtido um análogo no qual se procedeu à remoção dos aminoácidos da posição 1 até 5, reduzindo consideravelmente a cadeia constituinte desta “cauda”, e outro análogo semelhante no qual se realizou exatamente a mesma remoção de aminoácidos, mas no qual se adicionou n-dodecanoil posteriormente, sendo este análogo denominado como *Lipobactina I*. Quanto ao primeiro análogo referido, este não apresentou qualquer atividade antibacteriana, no entanto o análogo no qual se procedeu à adição de n-dodecanoil demonstrou atividade antibacteriana. Esta diferença demonstra então que a existência de uma “cauda” também é essencial para a atividade antibacteriana da teixobactina, sendo que a hidrofobicidade conferida pela “cauda” permite a entrada da teixobactina no plasma celular permitindo atrair os lípidos hidrofóbicos<sup>(37,47)</sup>.

### **2.4. Segurança e eficácia da teixobactina**

Com o intuito de averiguar o grau de eficácia da teixobactina foram conduzidos diversos estudos de experimentação animal, nomeadamente utilizando murganhos como modelo, nos quais se procedeu à infeção intra-peritoneal com estirpes MRSA numa dose de letalidade de cerca de 90% da população em estudo<sup>(27)</sup>. Uma hora após o início da infeção, procedeu-se à administração intravenosa de doses únicas de teixobactina, que variaram entre 1-20mg/kg, resultando na sobrevivência de todos os animais nos quais o composto tinha sido administrado<sup>(35)</sup>.

Outro exemplo de ensaio em animais, mas desta vez recorrendo a análogos da teixobactina, onde foi utilizado o análogo *D-para-Ph-Phe<sub>1</sub>-Lis<sub>10</sub>-TXB*, que apresentou um nível de atividade equiparável ao da teixobactina original. Murganhos fêmea foram injetados com 0.2mL da estirpe de *Streptococcus pneumoniae* D39, sendo esta dose o suficiente para causar uma mortalidade de 90% da população em estudo em apenas 48h. Uma hora após o início da infeção foi administrado a um grupo de murganhos infetados este análogo, enquanto nos murganhos do grupo de controlo apenas foi administrado o veículo utilizado para o

biocomposto. Após 48h, os resultados demonstraram eficácia e segurança pois observou-se uma sobrevivência de 100% do grupo a que foi administrado o análogo da teixobactina<sup>(37)</sup>.

Resultante destes modelos de septicémia, foi determinado para a teixobactina uma Dose Protetora de 50% dos indivíduos expostos (PD<sub>50</sub>) de 0.2 mg/kg, valor este que supera consideravelmente a vancomicina, que apresenta um PD<sub>50</sub> de 2.75 mg/kg<sup>(28)</sup>.

Apesar da apresentação de um mecanismo de ação não-específico, a teixobactina demonstrou uma ausência de indução hemolítica aquando de testagem em culturas frescas de glóbulos vermelhos humanos, assim como a ausência de ligação a porções de DNA<sup>(26)</sup>.

Após realização de estudos *in vitro* para avaliar a toxicidade do composto<sup>(27)</sup>, foram utilizadas células NIH/3T3 (linha celular de fibroblastos embrionários imortalizada de murganhos)<sup>(48)</sup> e HepG2 (hepatoma humano), as quais caracterizam-se pelo seu perfil não tumorigénico e altamente proliferativas<sup>(49)</sup>, tendo-se concluído que a teixobactina não apresentou qualquer potencial tóxico quando testada numa concentração máxima de 100 µg/ml<sup>(28)</sup>.

## 2.5. Principais análogos da teixobactina e as suas características

A pesquisa de análogos da teixobactina assenta no facto de que, para além dos peptídeos antimicrobianos se apresentarem como uma classe de antibióticos relativamente nova<sup>(38)</sup>, a teixobactina apresenta uma estrutura consideravelmente mais simples, o que a torna um alvo de interesse para estudos químicos relativos à sua conformação<sup>(29)</sup>.

O maior desafio para esta obtenção do composto original é a síntese do L-*allo*-End visto que o mesmo não se encontra disponível comercialmente<sup>(33)</sup>, sendo que alguns dos maiores desafios no que toca à síntese sintética deste *building block*, passam não só pela dificuldade em formar um anel de guanidina com cinco porções, mas também pela necessidade de obter o estereoisómero correto, visto que as enduracidinas existem naturalmente sob a forma de quatro estereoisómeros<sup>(38)</sup>. Seguidamente, abordam-se alguns dos análogos de maior interesse que se focam, precisamente, na substituição desta porção-chave que é o L-*allo*-End.

O primeiro aminoácido a ser considerado para a substituição do L-*allo*-End foi a Arg<sup>(33)</sup>, devido à existência de um grupo *look-alike* ao anel de guanidina presente no L-*allo*-End<sup>(28)</sup>, sendo que no caso da Arg esta porção de guanidina apresenta uma conformação linear. Assim, foi obtido o análogo Arg<sub>10</sub>-TXB.

Este exerce uma atividade antibacteriana semelhante à molécula original<sup>(50)</sup>, no entanto devido ao facto de a L-Arg apresentar uma conformação linear, contrariamente ao L-*allo*-End,

que se apresenta como um anel, este análogo apresentou uma atividade antibacteriana mais reduzida em estirpes *S. aureus* e *B. subtilis*(39).

Diversas substituições foram efetuadas com o intuito de obter análogos próximos recorrendo a aminoácidos naturalmente disponíveis, como seja a utilização da ornitina para obter o análogo L-Orn<sub>10</sub>-TXB, que apresentou uma potente atividade em MRSA sendo equiparável ao análogo L-Arg<sub>10</sub>-TXB(41).

A substituição por Lisina resultou no análogo Lis<sub>10</sub>-TXB, que apresentou valores de MIC mais reduzidos que Arg<sub>10</sub>-TXB, sendo que apesar de se terem obtido valores de MIC mais elevados do que os da teixobactina original, apresentaram-se como equiparáveis aos da vancomicina(41,47). É ainda de referir que este análogo apresenta uma ligação ao LII tão forte quanto a da teixobactina original<sup>(51)</sup>. Na tabela 2 verificamos os valores de MIC quando estes análogos são aplicados em colónias de *S. aureus* e MRSA.

**Tabela 2** – MIC da teixobactina e análogos, com substituição ao nível do L-*allo*-End, em estirpes de *S. aureus* e MRSA (Adaptada de <sup>(33)</sup>)

Estirpes bacterianas	MIC (µg/mL)			
	TXB	Arg	Orn	Lis
<i>S. aureus</i>	0.25	2	-	1
MRSA	0.25	-	2	1

### 3. EFICÁCIA DA TEIXOBACTINA EM ESTIRPES BACTERIANAS MDR: MRSA e VRE

#### 3.1. Síntese do peptidoglicano e seus precursores

De forma a descrever a importância do peptidoglicano assim como do seu precursor, LII, far-se-á uma breve exposição sobre o tema.

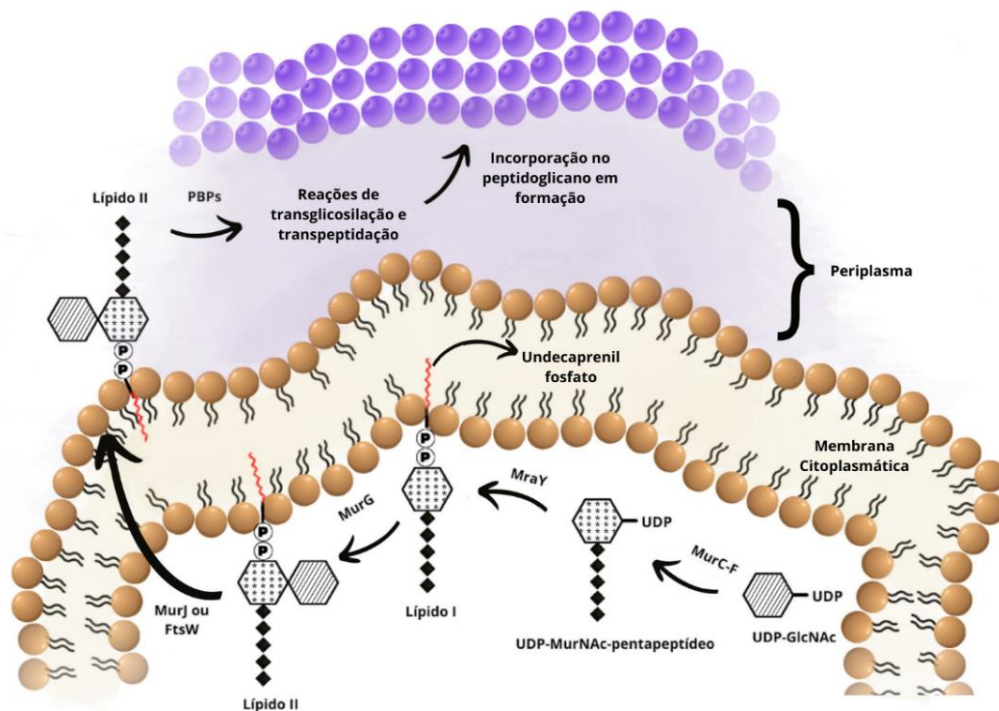
O peptidoglicano, ou mureína, apresenta-se sob a forma de um polímero constituído por diversas ligações lineares e alternadas entre o dissacarídeo N-Acetilglucosamina (GlcNAc) e o ácido N-Acilmurâmico (MurNAc)<sup>(52)</sup>, sendo estes ligados covalentemente e de forma cruzada por parte de um pentapeptídeo localizado na porção MurNAc(39), resultando numa conformação semelhante a uma malha que confere estrutura à bactéria e a torna capaz de resistir a variações na pressão osmótica<sup>(53)</sup>.



O processo de síntese do peptidoglicano caracteriza-se como altamente complexo e com diversos intervenientes, no que respeita a substratos e a processos enzimáticos<sup>(54)</sup>:

É ao nível do citoplasma que nos deparamos com a fase inicial deste processo de síntese, que como referido anteriormente, é onde se inicia a ligação da Undecaprenil-pirofosfato-Ácido N-acetilmurâmico-pentapeptídeo (UDP-MurNAc-pentapeptídeo), porção que advém do precursor UDP-GlcNAc<sup>(54)</sup>, a um pentapeptídeo,(39) por ação enzimática. Ação esta proveniente das enzimas MurC, MurD, MurE e MurF<sup>(55)</sup>, sendo que a constituição deste mesmo pentapeptídeo varia de bactéria para bactéria<sup>(54)</sup>.

A subunidade UDP-MurNAc-pentapeptídeo, via MraY translocase, liga-se a uma porção de UDP, localizada ao nível da membrana, sendo esta unidade intermediária denominada de lípido I (LI)<sup>(54)</sup>. Posteriormente, é catalisada a ligação de UDP-GlcNAc ao LI, por ação da enzima MurG<sup>(55)</sup>, originando desta forma o LII(39), sendo este o responsável por transportar a porção GlcNAc-MurNAc-pentapeptídeo para o espaço periplásmico da membrana interna, graças às proteínas membranares FtsW ou MurJ<sup>(55)</sup>. Nesta fase o LII funcionará como substrato para a síntese de peptidoglicano<sup>(55)</sup> por ação de reações de transglicosilação e transpeptidação (figura 3)<sup>(54)</sup>.



**Figura 3** – Percurso de formação do lípido II para posterior inserção no peptidoglicano (Adaptado de <sup>(54)</sup>)

Relativamente aos ácidos teicóicos (AT) e ao LIII, estes abundam nas paredes celulares das bactérias de gram-positivo. No entanto, a sua função continua a ser considerada

desconhecida<sup>(56)</sup>. Contudo, constituem um alvo de ação interessante para a teixobactina, visto que esta inibe o precursor dos AT - o undecaprenil-PP-GlcNAc (LIII)<sup>(26)</sup>.

Os AT são classificados como glicopolímeros aniônicos, encontrando-se, covalentemente, ligados ao peptidoglicano através de ligações fosfodiéster<sup>(57)</sup>. Apesar da sua função ser desconhecida, quando a sua síntese é iniciada, esta deverá ser levada até ao final, caso contrário culminará num aumento da concentração de precursores e intermediários tóxicos, como polímeros incompletos, que poderão induzir a morte celular<sup>(56)</sup>.

Os AT também apresentam uma função de ancoragem de autolisinas, o que previne a hidrólise descontrolada do peptidoglicano. Desta forma, a inibição do LIII contribui para o potencial bactericida tão pronunciado da teixobactina<sup>(26)</sup>.

A inibição da biossíntese dos AT também pode resultar no embargo de componentes fulcrais para a síntese de outros *building blocks* essenciais à célula, como seja o impedimento de reutilização da UDP, sendo que esta fulcral para a conclusão da síntese do peptidoglicano<sup>(56)</sup>.

### **3.2. Estirpes MRSA e VRE**

#### **3.2.1. Estirpes MRSA**

O género *Staphylococcus* inclui várias espécies, mas é *Staphylococcus aureus* que apresenta maior relevância clínica<sup>(55)</sup>, sendo amplamente conhecida e considerada um dos maiores agentes patogénicos do Homem e animais, quer devido aos fatores de virulência de que é portador<sup>(58)</sup>, quer pelo aparecimento de novos clones com capacidade aumentada de aquisição e captação de genes de resistência às mais diversas classes de antibióticos<sup>(59)</sup>.

*S. aureus* classifica-se como uma bactéria de Gram-positivo, portadora da enzima coagulase e pode ser simultaneamente comensal e ou patogénica. Como comensal encontra-se presente em diversas regiões do corpo, como na pele, glândulas<sup>(58)</sup>, colonizando a mucosa nasal de 20-40% da população geral<sup>(60)</sup>. O facto de ser portadora de vários fatores de virulência, como toxinas, cofatores e exoenzimas, que apresentam potencial para modular as respostas imunitárias do indivíduo infetado<sup>(61)</sup>, justifica a patogenicidade de algumas estirpes, pois pode resultar no aparecimento de casos de bacteriemia, endocardite infecciosa, assim como infeções a nível osteoarticular, da pele e associadas a dispositivos médicos<sup>(62)</sup>. Estas situações clínicas encontram-se amplamente associada a infeções nosocomiais pela estirpe MRSA, que, contudo, se têm disseminado para a comunidade (humanos saudáveis), animais e ambiente<sup>(58)</sup>.

Após o surgimento de MRSA em 1960<sup>(60)</sup>, chegou-se à conclusão que, contrariamente à resistência à penicilina, a resistência à meticilina não era mediada por plasmídeos como no caso das  $\beta$ -lactamases mas sim, devido a mutações nas Proteínas de Ligação À Penicilina (PBP),

originando um novo PBP – o PBP2' ou PBP2a<sup>(63)</sup>. Este PBP é codificado pelo gene *mecA*, que se encontra localizado num elemento genético móvel (EGM) denominado de *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCC*mec*), sendo que este é adquirido e inserido no cromossoma de estirpes suscetíveis, comprometendo a eficácia da maioria dos antibióticos β-lactâmicos<sup>(58)</sup>.

### **SCC*mec***

É classificado como um EGM transponível entre espécies de *Staphylococcus* spp.<sup>(64)</sup>. SCC*mec* é portador dos genes *mecA*, *mecC* e *mecD* e outros genes reguladores<sup>(65)</sup>, como o *mecRI* e *mecI*<sup>(58)</sup>.

SCC*mec*, para além da resistência aos antibacterianos β-lactâmicos, pode ainda transportar outros EGMs como transposões ou plasmídeos, que por sua vez são portadores de genes que conferem resistência a outros antibióticos (Tn554 e/ou pT181; macrólidos e tetraciclina, respetivamente)<sup>(58)</sup>.

### ***mecA***

A tradução deste gene conduz à obtenção da denominada de PBP2a<sup>(58)</sup>, uma transpeptidase que apresenta uma baixa afinidade para a grande maioria dos antibióticos β-lactâmicos. Quando um antibiótico beta-lactâmico inibe a função das quatro PBPs naturais da bactéria, a PBP2a substitui as mesmas exercendo a sua função enquanto transpeptidase a nível da síntese do peptidoglicano<sup>(60)</sup>, resultando assim numa redução da atividade dos β-lactâmicos ao nível da biossíntese do peptidoglicano<sup>(58, 59)</sup>. Para além da sua presença em *S. aureus*, este gene encontra-se expresso em espécies como *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. vitulinus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. saprophyticus*, espécies estas que começam a ser motivo de preocupação clínica quer em humanos, quer em animais<sup>(58)</sup>.

### ***mecC***

O gene *mecC* foi reportado pela primeira vez no ano de 2007 (Reino Unido) numa estirpe MRSA proveniente de uma amostra de leite, no entanto não foi possível proceder à deteção do gene *mecA* nem da transpeptidase PBP2a<sup>(66)</sup>.

Posteriormente, e após sequenciação do genoma da estirpe anteriormente referida<sup>(66)</sup>, foi detetado um gene que apresentava uma homologia de 69% com o gene *mecA*, passando então a ser designado de gene *mecA*<sub>LGA251</sub>, que corresponde atualmente ao gene *mecC*<sup>(58)</sup>.

As estirpes MRSA portadoras do gene *mecC* são motivo de grande preocupação, em virtude de o gene não ser detetado clinicamente pelos métodos convencionais, que apenas permitem a identificação do gene *mecA* e/ou PBP2a (amplificação por PCR)<sup>(66)</sup>. O mesmo estudo descreve que estirpes de MRSA portadoras deste gene são adquiridas na comunidade, particularmente em zonas rurais e afetando sobretudo indivíduos idosos, indicando ainda que

esta estirpe portadora do gene *mecC* pode ser transferida entre ruminantes e humanos, sendo descrita a sua origem como zoonótica<sup>(67)</sup>.

Alguns clones de MRSA também têm sido classificados como superbactérias, o que é motivo de grande preocupação a nível da comunidade científica internacional, pois a sua capacidade de adaptação permite-lhes adquirir, transportar e expressar genes de resistência a várias, ou até mesmo a todas as classes de antibacterianos disponíveis. Neste contexto, MRSA é classificada pelo CDC e OMS no grupo de agentes patogénicos prioritários para o desenvolvimento de novos antimicrobianos<sup>(6,58)</sup>.

### 3.2.2. Estirpes VRE

*Enterococcus* spp. têm distribuição ubiqüitária e são bactérias comensais do homem e animais e, simultaneamente oportunistas, afetando sobretudo imunocomprometidos<sup>(68)</sup>.

Em meio hospitalar as infeções por este agente etiológico, ocorrem por uma indução involuntária aquando de um tratamento com antibióticos de largo espetro de ação, resultando na eliminação da flora normal bacteriana intestinal, eliminação esta que é acompanhada de um decréscimo da membrana mucosa protetora, o que favorece o crescimento exponencial de bactérias resistentes aos antibacterianos. Após a manutenção de *Enterococcus* spp. AMR, as infeções poderão surgir por uma transferência direta do intestino para a corrente sanguínea ou através da via fecal<sup>(69)</sup>, estando associado ao desenvolvimento de bacteriémia, endocardites, infeções do trato urinário ou de feridas cirúrgicas, entre outras<sup>(70)</sup>. É também em contexto hospitalar que é reportada com frequência a estirpe VRE. Sendo de frisar que os glicopéptidos são uma das últimas alternativas terapêuticas utilizadas para infeções severas por *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium difficile*<sup>(71)</sup>.

Atualmente, a estratégia terapêutica para infeções por VRE passa pela utilização de quinupristina-dalfopristina, daptomicina, ou linezolid em sinergismo com outros antibacterianos como seja a tigeciclina<sup>(69)</sup>.

Nas últimas duas décadas *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, assumiram uma prevalência preocupante como agentes etiológicos de infeções nosocomiais<sup>(70)</sup>. O que justificou a sua classificação no grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacter* spp.) a par com *Staphylococcus aureus*<sup>(72)</sup>. Estas duas espécies de Enterococci apresentam uma elevada plasticidade genómica permitindo-lhes captar e manter diferentes EGMs, portadores de diferentes genes de resistências aos antimicrobianos, para além das resistências intrínsecas de que este género é portador<sup>(69)</sup>.

Durante a década de 1980 foi reportada, pela primeira vez, a estirpe VRE em alguns países da Europa e em meados de 1990 *E. faecium* já era prevalente em vários países europeus. Esta elevada prevalência de VRE em humanos saudáveis e no ambiente de produção animal, foi relacionada que a utilização abusiva da avoparcina (glicopéptido) como promotor de crescimento animal. O facto de a avoparcina pertencer à mesma classe de antibacterianos e partilhar o mesmo mecanismo de acção dos outros glicopéptidos teria contribuído para o surgimento de resistência à vancomicina por *Enterococcus* spp, particularmente, *E. faecium*, conduzindo à emergência da disseminação desta estirpe<sup>(73)</sup>.

Atualmente, encontram-se descritos seis tipos de resistência adquirida à vancomicina, contudo apenas a VanA e VanB são prevalentes. A resistência à vancomicina é mediada por vários genes e é sugerido que o gene *vanA* teria sido transferido horizontalmente de VRE para *S. aureus*, surgindo assim a estirpe de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA)<sup>(73)</sup>.

O mecanismo de resistência à vancomicina, assim como a outros glicopéptidos, assenta na alteração do processo de biossíntese do peptidoglicano, alterando compostos estruturais e funcionais fulcrais para a biossíntese do peptidoglicano, mais especificamente afetando um intermediário essencial, a D-Alanina-D-Alanina<sup>(70)</sup>. Devido aos diversos mecanismos de resistência esta é substituída por D-Alanina-D-Lactato ou D-Alanina-D-Serina, o que resulta numa redução da afinidade dos glicopeptídeos para a ligação a esta porção quando comparado ao precursor da parede celular normal<sup>(74)</sup>.

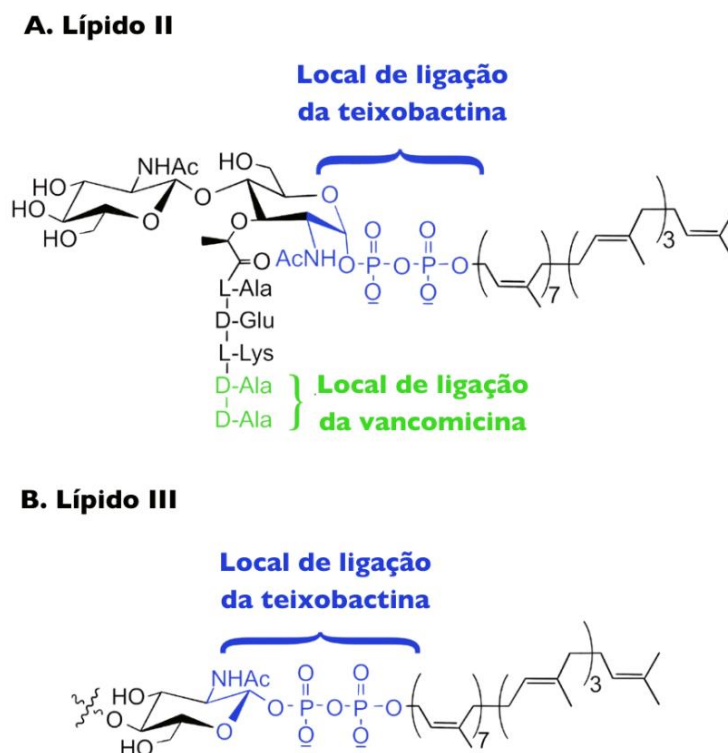
Devido à prevalência preocupante de VRE a nível internacional a OMS incluiu esta estirpe no grupo de agentes patogénicos prioritários para o desenvolvimento de novos antimicrobianos<sup>(6,58)</sup>.

### **3.3. Mecanismo de ação da teixobactina em estirpes MRSA e VRE**

O mecanismo de ação da teixobactina apresenta como alvo principal para exercer a sua atividade antibacteriana o LII, precursor da síntese do peptidoglicano, assemelhando-se ao mecanismo de ação da vancomicina. Contudo a sua ligação ocorre numa porção diferente daquela a que se liga a vancomicina (Fig. 3)<sup>(28)</sup>.

Em um estudo foram realizados vários ensaios com o objetivo de verificar se seria possível, *in vitro*, induzir resistências à teixobactina, assim estirpes de *S. aureus* e *M. tuberculosis* forma expostas, durante 27 dias, a doses reduzidas deste composto, tendo sido utilizada uma escala de concentrações sub-inibitórias. Os autores observaram a inexistência de estirpes mutantes resistentes à teixobactina<sup>(35)</sup>. Estes resultados sugeriram que o local de ação da teixobactina não será uma proteína endógena, contrariamente à vancomicina, visto que apresentou eficácia em estirpes resistentes à vancomicina, pois a ligação da teixobactina ao LII,

ocorre numa região distinta relativamente à região de ligação da vancomicina<sup>(28)</sup>, não se observando resistências cruzadas com esta última<sup>(75)</sup>.



**Figura 3** – Locais de ligação da teixobactina e vancomicina ao Lípido II e III  
(Adaptado de <sup>(32)</sup>)

Outro estudo reportou que após exposição de *S. aureus* à teixobactina, foi possível observar a acumulação de UDP-MurNAc-pentapeptídeo no meio de cultura<sup>(27)</sup>. Em outro estudo foi efetuada a adição de LII purificado ao meio de cultura inoculado com *S. aureus*, observando-se ausência de capacidade da teixobactina em inibir o crescimento bacteriano, tendo sido demonstrado, através de análise estequiométrica, que esta interage diretamente no LII, ligando-se ao mesmo numa proporção 2:1<sup>(28)</sup>.

Diferentes estudos, concluem que o mecanismo de ação da teixobactina inibe a biossíntese de peptidoglicano, embora este mecanismo não se encontre ainda descrito na sua totalidade<sup>(26)</sup>.

#### **Mecanismo de ação da teixobactina.**

Apesar de ser necessário o desenvolvimento de mais estudos que permitam esclarecer o mecanismo de ação da teixobactina, os dados disponibilizados pela comunidade científica descrevem a ligação da teixobactina à porção pirofosfato, assim como à primeira porção de

açúcar presente no LII, quer seja o ácido N-acetilmurâmico ou N-acetilglucosamina, sendo ambos os compostos essenciais para a constituição do LII e LIII<sup>(28, 32)</sup>.

A teixobactina liga-se ao LII quando o mesmo se encontra ao nível da membrana citoplasmática, no entanto o mesmo encontra-se nesta fase durante um curto período de tempo e em baixa concentração<sup>(39)</sup>.

A capacidade de inibição dos dois precursores, N-GlcNAc e N-MurNAc, na síntese da parede bacteriana resulta no elevado potencial bactericida da teixobactina<sup>(76)</sup>, que culmina na inibição de formação do substrato LII para a formação do peptidoglicano<sup>(55)</sup>, promovendo, simultaneamente, a libertação das protéases, que em circunstâncias normais se encontrariam acopladas aos AT, culminando na lise celular<sup>(54)</sup>.

Relativamente ao LII, este apresenta uma elevada taxa de utilização para a síntese de peptidoglicano, o que é indicado pela baixa concentração existente do LII na membrana citoplasmática<sup>(39)</sup>. É, no entanto, nesta altura que a teixobactina se liga ao LII, não se ligando ao peptidoglicano já formado, atuando portanto no LII após *turnover*, que já se encontra na porção periplasmática, o que permite que exerça efeito bactericida em bactérias que apresentem uma parede bacteriana mais espessa, como os VISA<sup>(77)</sup>.

A teixobactina apresentou uma boa atividade antibacteriana em agentes etiológicos responsáveis por infeções severas (*M. tuberculosis*, MRSA, VISA, VRE, *Clostridium difficile*). O facto de se ligar aos LII e LIII e, simultaneamente, inibir a biossíntese de peptidoglicano e AT potencia os danos causados na parede celular, assim como a deslocalização de autolisinas<sup>(26, 28, 35,75)</sup>.

#### 4. PERSPETIVAS FUTURAS

Desde a descoberta da teixobactina em 2015, que surgiram fatores que favoreciam o seu desenvolvimento assim como desafios, que dificultavam o seu avanço para a fase pré-clínica. O facto da teixobactina apresentar uma baixa biodisponibilidade quando administrada por via *per os*, e serem observados apenas valores eficazes quando administrada por via intravenosa, ou até mesmo as dificuldades relacionadas com a sua síntese laboratorial, foram algumas das questões que condicionaram a realização de ensaios pré-clínicos com a teixobactina.

Contudo, a importância da teixobactina foi reconhecida por demonstrar uma elevada eficácia em estirpes bacterianas de *M. tuberculosis*, MRSA, VISA, VRE, *Clostridium difficile*. Assim, foi permitido o financiamento para o desenvolvimento pré-clínico da teixobactina, assim como o desenvolvimento de formulações que visassem novas vias de administração.

No ano de 2020 foi, ainda, atribuído financiamento para aplicação à terapêutica de infecções por *Bacillus anthracis*, previstas num eventual contexto de bioterrorismo.

Tendo em consideração a situação internacional atual da AMR, associada à escassez de alternativas terapêuticas para infecções causadas por bactérias MDR, ou superbactérias a teixobactina apresenta-se como uma alternativa futura indispensável, podendo resultar em diversas aplicações a nível terapêutico, especialmente se num futuro próximo for possível o desenvolvimento de análogos, que exerçam uma atividade antibacteriana semelhante à da teixobactina.

## **5. CONCLUSÃO**

A teixobactina apresenta-se como o primeiro biocomposto revolucionário proveniente de estirpes bacterianas, que até agora não eram possíveis de cultivar em meio laboratorial, o que dita um possível início de uma nova era de inovação na antibioterapia.

Após o período pandémico que assolou o mundo nos últimos dois anos, foi possível entender como a humanidade se encontra à mercê de microrganismos infecciosos e as suas fragilidades para lidar com crises desta magnitude.

A utilização exagerada e até mesmo abusiva de antibióticos ao longo dos anos e o consequente aumento da AMR, conduzem a estimativas e perspectivas futuras dramáticas para a humanidade, em que é sugerido que poderão originar uma futura crise de saúde pública internacional, onde as taxas de mortalidade por infecções bacterianas por estirpes PDR ultrapassarão em muito as que atualmente se observam por cancro, ou doenças cardiovasculares.

A descoberta da teixobactina e o seu significado para a obtenção de biocompostos antibacterianos inovadores, poderá ser encarada como uma esperança na área da antibioterapia e desta forma proporcionar uma renovação do repertório antibacteriano utilizado na terapêutica de infecções nosocomiais. Assim, é de suma importância o desenvolvimento e investimento em mais ensaios clínicos com amostragens representativas de forma a permitir a aprovação da teixobactina na terapêutica de infecções por superbactérias.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohr KI. History of Antibiotics Research BT - How to Overcome the Antibiotic Crisis : Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives. In: Stadler M, Dersch P, editors. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 237–72.
2. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia*. 1996;12(1):9–16.
3. Bentley R, Bennett JWBT-A in AM. What Is an Antibiotic? Revisited. In Academic Press; 2003. p. 303–31.
4. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol* [Internet]. 2014;11:33–9.
5. Vivas R, Barbosa AAT, Dolabela SS, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microb Drug Resist*. 2019;25(6):890–908.
6. WHO - WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. [Acedido a 19 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. 2017;2017.
7. Abdel Monaim SAH, Ramchuran EJ, El-Faham A, Albericio F, de la Torre BG. Converting Teixobactin into a Cationic Antimicrobial Peptide (AMP). *J Med Chem* [Internet]. 2017 Sep 14;60(17):7476–82.
8. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2010 Sep;74(3):417–33.
9. Bramanti B, Dean KR, Walløe L, Chr Stenseth N. The Third Plague Pandemic in Europe. *Proceedings Biol Sci* [Internet]. 2019 Apr 24;286(1901):20182429.
10. Haensch S, Bianucci R, Signoli M, Rajerison M, Schultz M, Kacki S, et al. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the black death. *PLoS Pathog* [Internet]. 2010 Oct 7;6(10):e1001134–e1001134.
11. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2004;15(1):52–7.
12. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med* [Internet]. 2017 Mar 29;90(1):135–45.
13. Lodhi AF, Zhang Y, Adil M, Deng Y. Antibiotic discovery: combining isolation chip (iChip) technology and co-culture technique. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(17):7333–41.
14. Lewis K. Recover the lost art of drug discovery. *Nature* [Internet]. 2012;485(7399):439–40.
15. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019;53(4):371–82.
16. Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D. Antibiotic discovery in the twenty-first century: Current trends and future perspectives. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010;63(8):423–30.
17. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016;14(5):320–30.

18. Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2019 Jul 10;26(1):15–21.
19. Rello J, Parisella FR, Perez A. Alternatives to antibiotics in an era of difficult-to-treat resistance: new insights. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Jul 3;12(7):635–42.
20. WHO - High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows. [Acedido a 19 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/en/index.html>. 2018;2018.
21. Organization WH. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization;
22. Neill JO'. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. 2014;(December).
23. Rello J, Bunsow E, Perez A. What if there were no new antibiotics? A look at alternatives. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Dec 1;9(12):1547–55.
24. Kaeberlein T, Lewis K, Epstein SS. Isolating &quot;Uncultivable&quot; Microorganisms in Pure Culture in a Simulated Natural Environment. *Science* (80- ) [Internet]. 2002 May 10;296(5570):1127 LP – 1129.
25. Berdy B, Spoering AL, Ling LL, Epstein SS. In situ cultivation of previously uncultivable microorganisms using the ichip. *Nat Protoc*. 2017;12(10):2232–42.
26. Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Cintia R. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Br Dent J*. 2015;218(5):291–291.
27. Sherpa RT, Reese CJ, Aliabadi HM. Application of iChip to grow “uncultivable” microorganisms and its impact on antibiotic discovery. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(3):303–15.
28. Guo C, Mandalapu D, Ji X, Gao J, Zhang Q. Chemistry and Biology of Teixobactin. *Chem - A Eur J*. 2018;24(21):5406–22.
29. Liu L, Wu S, Wang Q, Zhang M, Wang B, He G, et al. Total synthesis of teixobactin and its stereoisomers. *Org Chem Front*. 2018;5(9):1431–5.
30. Piddock LJV. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by ichip technology? *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2679–80.
31. Atkinson DJ, Naysmith BJ, Furkert DP, Brimble MA. Enduracididine, a rare amino acid component of peptide antibiotics: Natural products and synthesis. *Beilstein J Org Chem* [Internet]. 2016 Nov 7;12:2325–42.
32. Fiers WD, Craighead M, Singh I. Teixobactin and Its Analogues: A New Hope in Antibiotic Discovery. *ACS Infect Dis*. 2017;3(10):688–90.
33. Gunjal VB, Thakare R, Chopra S, Reddy DS. Teixobactin: A Paving Stone toward a New Class of Antibiotics? *J Med Chem* [Internet]. 2020 Nov 12;63(21):12171–95.
34. Tan K, Zhou M, Jedrzejczak RP, Wu R, Higuera RA, Borek D, et al. Structures of teixobactin-producing nonribosomal peptide synthetase condensation and adenylation domains. *Curr Res Struct Biol* [Internet]. 2020 Feb 5;2:14–24.
35. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new

- antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* [Internet]. 2015;517(7535):455–9.
36. Challis GL, Naismith JH. Structural aspects of non-ribosomal peptide biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2004 Dec;14(6):748–56.
  37. Matheson E, Jin K, Li X. Establishing the structure-activity relationship of teixobactin. *Chinese Chem Lett* [Internet]. 2019;30(8):1468–80.
  38. Abdel Monaim SAH, Jad YE, El-Faham A, de la Torre BG, Albericio F. Teixobactin as a scaffold for unlimited new antimicrobial peptides: SAR study. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2018;26(10):2788–96.
  39. Karas JA, Chen F, Schneider-Futschik EK, Kang Z, Hussein M, Swarbrick J, et al. Synthesis and structure–activity relationships of teixobactin. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1459(1):86–105.
  40. Yang H, Wierzbicki M, Du Bois DR, Nowick JS. X-ray Crystallographic Structure of a Teixobactin Derivative Reveals Amyloid-like Assembly. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2018/10/12. 2018 Oct 31;140(43):14028–32.
  41. Schumacher CE, Harris PWR, Ding X-B, Krause B, Wright TH, Cook GM, et al. Synthesis and biological evaluation of novel teixobactin analogues. *Org Biomol Chem* [Internet]. 2017;15(41):8755–60.
  42. Zong Y, Fang F, Meyer KJ, Wang L, Ni Z, Gao H, et al. Gram-scale total synthesis of teixobactin promoting binding mode study and discovery of more potent antibiotics. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Jul 22;10(1):3268.
  43. Parmar A, Prior SH, Iyer A, Vincent CS, Van Lysebetten D, Breukink E, et al. Defining the molecular structure of teixobactin analogues and understanding their role in antibacterial activities. *Chem Commun*. 2017;53(12):2016–9.
  44. Wen PC, Vanegas JM, Rempe SB, Tajkhorshid E. Probing key elements of teixobactin-lipid II interactions in membranes. *Chem Sci*. 2018;9(34):6997–7008.
  45. Jin K, Po KHL, Wang S, Reuven JA, Wai CN, Lau HT, et al. Synthesis and structure-activity relationship of teixobactin analogues via convergent Ser ligation. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2017;25(18):4990–5.
  46. Chen KH, Le SP, Han X, Frias JM, Nowick JS. Alanine scan reveals modifiable residues in teixobactin. *Chem Commun (Camb)* [Internet]. 2017 Oct 12;53(82):11357–9.
  47. Yang H, Chen KH, Nowick JS. Elucidation of the Teixobactin Pharmacophore. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2016/06/03. 2016 Jul 15;11(7):1823–6.
  48. Qin Y, Lee Y, Seo J, Kim T, Hoon Shin J, Park SH. NIH3T3 directs memory-fated CTL programming and represses high expression of PD-1 on antitumor CTLs. *Front Immunol*. 2019;10(APR):1–15.
  49. Donato MT, Tolosa L, Gómez-Lechón MJ. Culture and Functional Characterization of Human Hepatoma HepG2 Cells BT - *Protocols in In Vitro Hepatocyte Research*. In: Vinken M, Rogiers V, editors. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 77–93.
  50. Jad YE, Acosta GA, Naicker T, Ramtahal M, El-Faham A, Govender T, et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Teixobactin Analogue. *Org Lett*. 2015;17(24):6182–5.
  51. Chiorean S, Antwi I, Carney DW, Kotsogianni I, Giltrap AM, Alexander FM, et al. Dissecting the Binding Interactions of Teixobactin with the Bacterial Cell-Wall

- Precursor Lipid II. *ChemBioChem*. 2020;21(6):789–92.
52. Rohde M. The Gram-Positive Bacterial Cell Wall. 2019;(May):1–21.
  53. Koch AL. Bacterial Wall as Target for Attack: Past, Present, and Future Research. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):673–87.
  54. Ng V, Chan WC. New Found Hope for Antibiotic Discovery: Lipid II Inhibitors. *Chem - A Eur J*. 2016;22(36):12606–16.
  55. Pazos M, Peters K. Peptidoglycan BT - Bacterial Cell Walls and Membranes. In: Kuhn A, editor. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 127–68.
  56. D’Elia MA, Pereira MP, Chung YS, Zhao W, Chau A, Kenney TJ, et al. Lesions in teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus* lead to a lethal gain of function in the otherwise dispensable pathway. *J Bacteriol*. 2006;188(12):4183–9.
  57. Swoboda JG, Campbell J, Meredith TC, Walker S. Wall teichoic acid function, biosynthesis, and inhibition. *Chembiochem* [Internet]. 2010 Jan 4;11(1):35–45.
  58. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 Sep 12;31(4):e00020-18.
  59. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic resistance and the MRSA problem. *Gram-Positive Pathog*. 2019;747–65.
  60. Lee AS, De Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(May):1–23.
  61. Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes. *Gram-Positive Pathog*. 2019;640–68.
  62. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61.
  63. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2015 Jun 2;84(1):577–601.
  64. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(4):203–18.
  65. Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (SCC*mec*): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog* [Internet]. 2016;101:56–67.
  66. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* [Internet]. 2013/12/09. 2014 Jan;22(1):42–7.
  67. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, Zeuthen A, Knudsen LK, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013 Jan 1;19(1):E16–22.
  68. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Vancomycin-Resistant Enterococci: Therapeutic Challenges in the 21st Century. *Infect Dis Clin North Am* [Internet].

2016;30(2):415–39.

69. van Harten RM, Willems RJL, Martin NI, Hendrickx APA. Multidrug-Resistant Enterococcal Infections: New Compounds, Novel Antimicrobial Therapies? *Trends Microbiol* [Internet]. 2017;25(6):467–79.
70. Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(5):768–72.
71. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci* [Internet]. 2020 Mar 1;29(3):654–69.
72. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr 15;197(8):1079–81.
73. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance* [Internet]. 2008;13(47).
74. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist*. 2018;24(5):590–606.
75. Hussein M, Karas JA, Schneider-Futschik EK, Chen F, Swarbrick J, Paulin OKA, et al. The Killing Mechanism of Teixobactin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an Untargeted Metabolomics Study. *mSystems*. 2020;5(3):1–16.
76. Homma T, Nuxoll A, Gandt AB, Ebner P, Engels I, Schneider T, et al. Dual targeting of cell wall precursors by teixobactin leads to cell lysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6510–7.
77. Öster C, Walkowiak GP, Hughes DE, Spoering AL, Peoples AJ, Catherwood AC, et al. Structural studies suggest aggregation as one of the modes of action for teixobactin. *Chem Sci* [Internet]. 2018 Sep 20;9(47):8850–9.