

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Ananda Machado de Oliveira

Teixobactina e seus análogos: Uma revisão sistemática sobre os novos antimicrobianos potentes no combate ao *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente (MRSA)

Governador Valadares

2024

Ananda Machado de Oliveira

Teixobactina e seus análogos: Uma revisão sistemática sobre os novos antimicrobianos potentes no combate ao *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente (MRSA)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Oliveira, Ananda Machado.

Teixobactina e seus análogos: uma revisão sistemática sobre os novos antimicrobianos potentes no combate *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente (MRSA) / Ananda Machado de Oliveira. -- 2024. 33 f.

Orientador: Fernanda de Oliveira Bello Corrêa

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Faculdade de Odontologia, 2024.

1. Teixobactina. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. I. Corrêa, Fernanda de Oliveira Bello, orient. II. Título



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Ananda Machado de Oliveira

Teixobactina e seus análogos: Uma revisão sistemática sobre os novos antimicrobianos potentes no combate ao Staphylococcus aureus Meticilina Resistente (MRSA)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Aprovada em 06 de setembro de 2024.

https://sei.ufjf.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=2171820&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual=110000239&infra_hash=d92317ab47... 1/2

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa – Orientador(a)
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Prof. Dr. Cleverton Correa Rabelo
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Prof. Dr. Marcelo Nagem Valério de Oliveira
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda de Oliveira Bello Correa, Professor(a)**, em 06/09/2024, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleverton Correa Rabelo, Professor(a)**, em 06/09/2024, às 16:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Nagem Valério de Oliveira, Professor(a)**, em 06/09/2024, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1950058** e o código CRC **1D650B59**.

Referência: Processo nº 23071.928977/2024-31

SEI nº 1950058

https://sei.ufjf.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=2171820&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual=110000239&infra_hash=d92317ab47... 2/2

Dedico este trabalho aos meus pais, Márcio e Hosana, que sob muito sol, fizeram-me chegar até aqui, na sombra.

RESUMO

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um agente de diferentes infecções humanas graves, potencialmente fatais, e de difícil tratamento pela grande capacidade de resistência à muitos antimicrobianos utilizados na prática clínica. Por isso, a teixobactina, um novo antibiótico com ação potente contra *S. aureus*, descoberto em 2015, é um alvo de análises pela possibilidade de uso clínico. O presente trabalho busca avaliar se a teixobactina e seus análogos possuem atividade relevante para o combate à MRSA. Para isso, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura nas bases PubMed, Embase, SciELO, LILACS e Web of Science, com os descritores e termos: “teixobactin”, “*Staphylococcus aureus*”, “methicillin resistant *Staphylococcus aureus*” “*Elephanteria terrae*” e “*Staphylococcaceae*”. Incluiu-se estudos *in vitro* ou *in vivo* com informações sobre a atividade antimicrobiana, mecanismo de ação, efeito citotóxico ou resistência bacteriana dos fármacos em relação a MRSA ou MSSA (*S. aureus* sensível à meticilina). Foram selecionados 18 artigos, nos quais a teixobactina possuía uma concentração inibitória mínima (CIM) em torno de 0,25 µg/ml, devido a sua estrutura única de 4 D-aminoácidos e uma L-*allo*-endurecidina na posição 10. Porém, pela síntese complexa e demorada, houve a procura por compostos mais simples. Os principais análogos consistiam em substituições da End10 por cargas positivas (arginina, lisina) ou neutras, como a leucina, com boa atividade, em uma faixa de CIM variável: < 0,0625 até 16 µg/ml. A teixobactina e seus análogos também demonstraram eficácia no combate a infecções de coxa e intraperitoneais em camundongos e ceratites de coelho. Tal atividade é derivada da inibição simultânea da síntese de lipídeos II e III, precursores do peptidoglicano e do ácido teicóico, respectivamente. A resistência bacteriana foi detectada em apenas um estudo. Tais drogas apresentaram-se seguras, com baixo efeito citotóxico e hemolítico nas linhagens celulares testadas. Portanto, a teixobactina e seus análogos apresentaram boa atividade *in vitro* e em modelos animais, tornando-os uma futura possibilidade para tratamento de infecções por *S. aureus*.

Palavras-chave: Teixobactin. *Elephanteria terrae*. *Staphylococcus aureus*. *Micrococcus aureus*. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. MRSA. *Staphylococcaceae*.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an agent of several serious, potentially fatal human infections that are difficult to treat due to its high resistance to many antimicrobials used in clinical practice. Therefore, teixobactin, a new antibiotic with potent action against *S. aureus*, discovered in 2015, is a target of analysis due to the possibility of clinical use. The present study aims to evaluate whether teixobactin and its analogues have relevant activity in combating MRSA. For this purpose, a systematic review of the literature was conducted in the PubMed, Embase, SciELO, LILACS and Web of Science databases, with the descriptors and terms: “teixobactin”, “*Staphylococcus aureus*”, “methicillin resistant *Staphylococcus aureus*” “*Elephanteria terrae*” and “*Staphylococcaceae*”. In vitro or in vivo studies with information on the antimicrobial activity, mechanism of action, cytotoxic effect or bacterial resistance of the drugs in relation to MRSA or MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) were included. Eighteen articles were selected, in which teixobactin had a minimum inhibitory concentration (MIC) of approximately 0.25 µg/ml, due to its unique structure of 4 D-amino acids and an L-allo-endurecidin at position 10. However, due to the complex and time-consuming synthesis, there was a search for simpler compounds. The main analogues consisted of substitutions of End10 by positive charges (arginine, lysine) or neutral charges, such as leucine, with good activity, in a variable MIC range: <0.0625 to 16 µg/ml. Teixobactin and its analogues also demonstrated efficacy in combating thigh and intraperitoneal infections in mice and keratitis in rabbits. This activity is derived from the simultaneous inhibition of the synthesis of lipids II and III, precursors of peptidoglycan and teichoic acid, respectively. Bacterial resistance was detected in only one study. These drugs were safe, with low cytotoxic and hemolytic effects in the cell lines tested. Therefore, teixobactin and its analogues showed good activity in vitro and in animal models, making them a future possibility for the treatment of *S. aureus* infections.

Keywords: Teixobactin. *Elephanteria terrae*. *Staphylococcus aureus*. *Micrococcus aureus*. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. MRSA. *Staphylococcaceae*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	-	Flowchart do processo de seleção dos estudos	16
Figura 2	-	Estrutura química da teixobactina nativa	17
Quadro 1	-	Estratégia de busca eletrônica	11

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLA	Descrição
MRSA	Staphylococcus aureus Meticilina Resistente
MSSA	Staphylococcus aureus Sensível à Meticilina
VISA	Staphylococcus com Sensibilidade Intermediária à Vancomicina
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CBM	Concentração Bactericida Mínima

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
3.1	Descrição Geral dos Resultados.....	15
3.2	Mecanismo de Ação	16
3.3	Estrutura e Atividade da Teixobactina e Seus Análogos.....	17
3.4	Atividade <i>In Vivo</i>	20
3.5	Atividade em VISA.....	22
3.6	Citotoxicidade.....	22
3.7	Resistência Bacteriana.....	24
3.8	Limitações e perspectivas.....	25
4	CONCLUSÃO.....	27
5	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é uma bactéria gram-positiva comumente encontrada na microbiota humana, principalmente na pele e nas mucosas, sendo um dos principais patógenos de importância clínica (TEIXEIRA, *et al.*, 2008). Ele é capaz de causar uma ampla variedade de infecções que vão desde as mais simples doenças cutâneas até infecções mais graves, como bacteremias, endocardite infecciosa, infecções osteoarticulares, de pele e tecidos moles e pleuropulmonares (TONG, *et al.*, 2015).

O grau de patogenicidade do *S. aureus* se dá devido à produção de fatores de virulência, incluindo toxinas, enzimas, e fatores de adesão que facilitam a colonização e invasão dos tecidos hospedeiros. Além de sua capacidade patogênica intrínseca, o *S. aureus* desenvolveu resistência a múltiplos antimicrobianos (resultando nas estirpes MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e VISA – *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina), representando um desafio significativo para o tratamento de infecções comunitárias e nosocomiais (TEIXEIRA, *et al.*, 2008).

A resistência aos antimicrobianos tem se tornado uma preocupação global significativa. Isso porque ela limita as opções de tratamento disponíveis e aumenta a mortalidade, assim como a duração da hospitalização e os custos de saúde. Dados indicam que a resistência aos antimicrobianos foi responsável diretamente pela morte de 1,27 milhões de pessoas no mundo em 2019, e indiretamente por mais 4,95 milhões (OMS, 2020). Logo, a resistência aos antimicrobianos representa um desafio crítico para a saúde pública, uma vez que, segundo a OMS, aproximadamente 35% das infecções de corrente sanguínea são causadas por *Staphylococcus* resistentes à meticilina (OMS, 2022).

Nesse cenário, faz-se necessário que sejam descobertos novos agentes antimicrobianos, a partir de sistemas biológicos ou de síntese e semi-síntese para tratamento de infecções por este microrganismo. Em 2015, pesquisadores identificaram a teixobactina, um antimicrobiano produzido por bactéria encontrada no solo, denominada *Eleftheria terrae*, que mostrou atividade promissora contra bactérias gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus*. O mesmo trabalho relatou que nenhuma linhagem estudada, incluindo o *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina, foi resistente à Teixobactina. (LING, *et al.*, 2015).

A teixobactina se destaca por sua composição incomum, com compostos não encontrados na natureza (LING, *et al.*, 2015), e pelo seu mecanismo de ação inovador, que envolve ação sobre importantes lipídeos de membrana (glicerolfosfolipídeos e ácidos graxos), de síntese de peptídeoglicano (lipídeos I e II) e de formação do ácido teicóico da parede celular (Lipídio III), impedindo assim o crescimento e a proliferação bacteriana (HUSSEIN, *et al.*, 2020).

A teixobactina demonstrou eficácia não só em estudos *in vitro*, mas também em modelos animais, o que reforça seu relevante potencial terapêutico. Estudos iniciais indicam que a teixobactina é capaz de evitar a rápida evolução da resistência bacteriana, um problema comum com muitos dos antibióticos atualmente em uso, característica a qual pode ser particularmente relevante no combate ao *Staphylococcus aureus*, que frequentemente desenvolve resistência a novos tratamentos em curto prazo (LING, *et al.*, 2015).

O objetivo do presente trabalho é explorar na literatura existente, as informações da ação antimicrobiana da teixobactina e seus análogos semi-sintéticos sobre *Staphylococcus aureus*, apresentando os avanços na pesquisa, os mecanismos de ação, bem como o potencial terapêutico e as perspectivas futuras desse antimicrobiano no combate às infecções resistentes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática para determinar se existem evidências de que a teixobactina e seus análogos possuem atividade relevante para combate de infecções por MRSA. Para isso, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed; Embase; Web of Science; SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Para exposição ao termo antimicrobiano usou-se termos descritores como "teixobactin", "*Eleftheria terrae*", "*E. terrae*". Em contrapartida, os microrganismos alvos da pesquisa foram descritos por "*Staphylococcus aureus*", "*S.aureus*", "*Micrococcus aureus*", "Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*", "MRSA", "*Staphylococcaceae*".

Os termos foram adaptados de acordo com os descritores mais adequados em cada base de dados (Entre terms para Embase, MeSH terms para PubMed e Web of Science; DECS e seus correspondentes em Inglês, Português e Espanhol para o SciELO e LILACS). As palavras utilizadas foram unidas pelos operadores booleanos AND e OR, com utilização do filtro título e/ou resumo. Os resultados obtidos foram organizados no software Microsoft Excel 16. (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de busca eletrônica

Base de dados	Estratégias de busca
PUBMED (34 resultados)	(Teixobactin[Title/Abstract] OR teixobactin[Title/Abstract] OR Eleftheria terrae[Title/Abstract] OR E. terrae[Title/Abstract]) AND (Staphylococcus aureus[Title/Abstract] OR S. aureus[Title/Abstract] OR Micrococcus aureus[Title/Abstract] OR micrococcus aureus[Title/Abstract] OR Micrococcus pyogenes[Title/Abstract] OR micrococcus pyogenes[Title/Abstract] OR Staphylococcus pyogenes aureus[Title/Abstract] OR Staphylococcus pyogenes citreus[Title/Abstract] OR methicillin resistant Staphylococcus aureus[Title/Abstract] OR methicillin-resistant Staphylococcus aureus[Title/Abstract] OR methilicin resistant Staphylococcus aureus[Title/Abstract] OR meticillin resistant Staphylococcus

	aureus[Title/Abstract] OR Staphylococcus aureus methicillin resistant[Title/Abstract] OR Staphylococcus aureus methicillin-resistant[Title/Abstract] OR MRSA[Title/Abstract] OR Staphylococcaceae[Title/Abstract])
SCIELO (Português) (0 resultados)	(Teixobactina OR teixobactina OR Eleftheria terrae OR E. terrae) AND (Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina OR MRSA OR SARM OR Staphylococcaceae)
SCIELO (Espanhol) (0 resultados)	(Teixobactina OR teixobactina OR Eleftheria terrae OR E. terrae) AND (Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina OR MRSA OR SARM OR Staphylococcaceae)
SCIELO (Inglês) (0 resultados)	(Teixobactin OR teixobactin OR Eleftheria terrae OR E. terrae) AND (Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR methicillin resistant Staphylococcus aureus OR methicillin-resistant Staphylococcus aureus OR methilicin resistant Staphylococcus aureus OR meticillin resistant Staphylococcus aureus OR Staphylococcus aureus methicillin resistant OR Staphylococcus aureus methicillin-resistant OR MRSA OR Staphylococcaceae)

<p>WEB OF SCIENCE (54 resultados)</p>	<p>(TS=(Teixobactin OR teixobactin OR eleutheria terrae OR E. terrae)) AND TS=(Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreum OR methicillin resistant Staphylococcus aureus OR methicillin-resistant Staphylococcus aureus OR methicillin resistant Staphylococcus aureus OR methicillin resistant Staphylococcus aureus OR Staphylococcus aureus methicillin resistant OR Staphylococcus aureus methicillin-resistant OR MRSA OR Staphylococcaceae)</p>
<p>LILACS (Português) (0 resultados)</p>	<p>Teixobactina OR teixobactina OR Eleftheria terrae OR E. terrae [Palavras] and Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina OR MRSA OR SARM OR Staphylococcaceae [Palavras]</p>
<p>LILACS (Espanhol) (0 resultados)</p>	<p>Teixobactina OR teixobactina OR Eleftheria terrae OR E. terrae [Palavras] and Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina OR MRSA OR SARM OR Staphylococcaceae [Palavras]</p>
<p>LILACS (Inglês) (0 resultados)</p>	<p>Teixobactin OR teixobactin OR Eleftheria terrae OR E. terrae [Palavras] and Staphylococcus aureus OR S. aureus OR Micrococcus aureus OR micrococcus aureus OR Micrococcus pyogenes OR micrococcus pyogenes OR Staphylococcus</p>

	pyogenes aureus OR Staphylococcus pyogenes citreus OR methicillin resistant Staphylococcus aureus OR methicillin-resistant Staphylococcus aureus OR methillicin resistant Staphylococcus aureus OR meticillin resistant Staphylococcus aureus OR Staphylococcus aureus methicillin resistant OR Staphylococcus aureus methicillin-resistant OR MRSA OR Staphylococcaceae [Palavras]
EMBASE (24 resultados)	(teixobactin:ab,ti OR 'eleftheria terrae':ab,ti OR 'e. terrae':ab,ti) AND ('staphylococcus aureus':ab,ti OR 's. aureus':ab,ti OR 'micrococcus aureus':ab,ti OR 'micrococcus pyogenes':ab,ti OR 'staphylococcus pyogenes aureus':ab,ti OR 'staphylococcus pyogenes citreus':ab,ti OR 'methicillin resistant staphylococcus aureus':ab,ti OR 'methicillin-resistant staphylococcus aureus':ab,ti OR 'methillicin resistant staphylococcus aureus':ab,ti OR 'meticillin resistant staphylococcus aureus':ab,ti OR 'staphylococcus aureus methicillin resistant':ab,ti OR 'staphylococcus aureus methicillin-resistant':ab,ti OR mrsa:ab,ti OR staphylococcaceae:ab,ti)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Os critérios de inclusão foram: artigos completos publicados em periódicos revisados por pares; trabalhos *in vitro* e/ou *in vivo*; que apresentassem informações sobre a atividade antimicrobiana e/ou mecanismo de ação da teixobactina e/ou seus análogos em MRSA ou MSSA. Não foram utilizadas restrições de tempo de publicação ou idioma.

Os critérios de exclusão foram: artigos com acesso indisponível; revisões de literatura; pesquisas realizadas *in silico* ou sem seres humanos; artigos sem descrição mínima da cepa utilizada (MRSA ou MSSA); estudos limitados a descrição de aspectos de síntese e composição química da teixobactina; estudos que investigavam mecanismos de ação em modelos que não utilizem o *S. aureus*.

Proseguiu-se para extração das seguintes informações: estrutura do fármaco; atividade *in vitro* por meio da CIM (Concentração Inibitória Mínima), CBM (Concentração Bactericida Mínima) e estudos de cinética de morte; experimentos em animais; testes de atividade hemolítica ou citotóxica; descrição do mecanismo de ação e detecção de resistência antimicrobiana. Por fim, foi feita uma descrição e análise qualitativa dos dados obtidos.

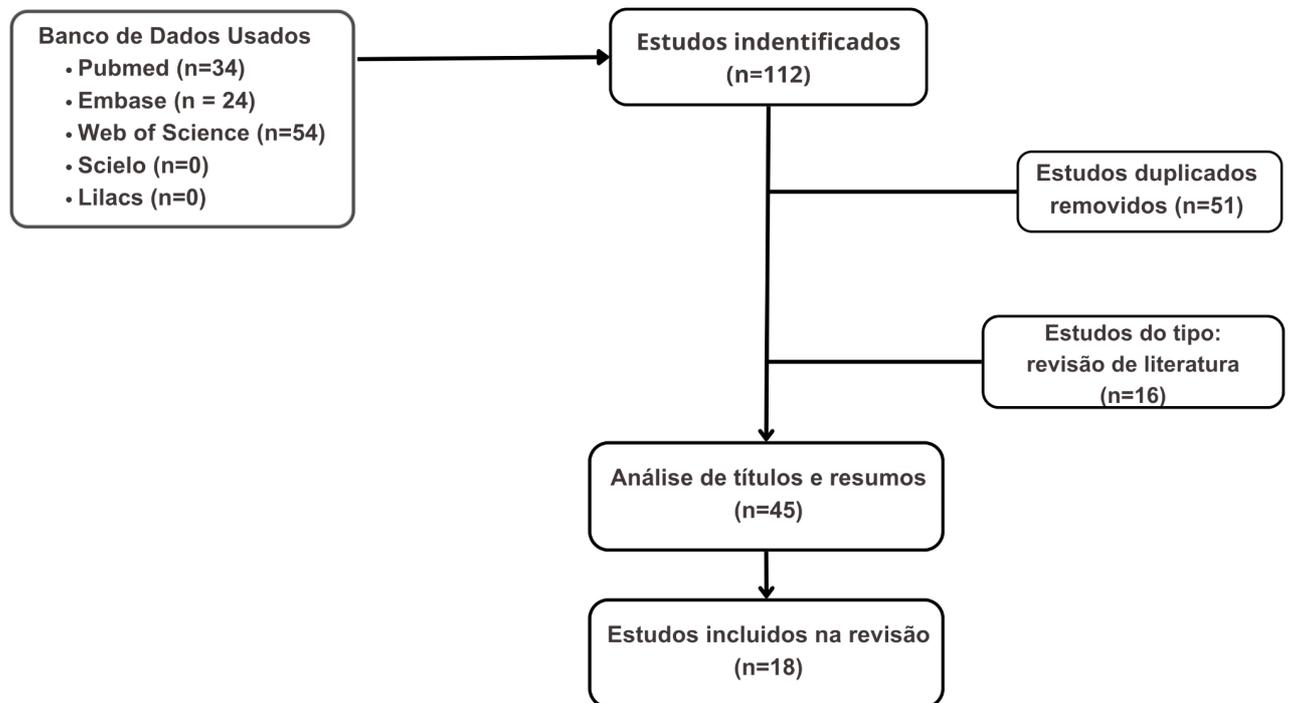
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Descrição Geral dos Resultados

Foram obtidos, no total, 112 artigos nas bases de dados que, após avaliação, pelo título e resumo, apenas 22 foram selecionados para leitura completa. Quatro artigos foram excluídos da presente revisão. O primeiro apresentava foco na síntese da teixobactina e, apesar de relatar atividade em *S. aureus*, não apresentava, de forma clara, o valor da atividade ou a metodologia aplicada (JIN, *et al.*, 2016). O segundo trata-se de análise de mecanismo de ação em bactérias *Staphylococcus simulans*, *Bacillus megaterium* e *B. subtilis* (SHUKLA, *et al.*, 2022). O terceiro consistia em uma simulação de modelo da ligação da teixobactina ao lipídeo II em uma bicamada simples de POPE (1-palmitoyl-2oleoyl-phosphatidyl-ethanolamine) para representar membranas de bactérias gram-negativas e de *Bacillus* (WEN, *et al.*, 2018). O quarto artigo foi excluído pela impossibilidade de acesso ao material completo (LEWIS, 2018). (Figura 1).

Dessa maneira, 18 artigos foram incluídos na presente revisão. Todos foram publicados posteriormente a 2015 (ano de descoberta da teixobactina) e eram redigidos em língua Inglesa. Todos relataram, por meio da CIM, atividade em MRSA ou MSSA. Quatro artigos testaram atividade *in vivo*. Sete artigos avaliaram efeitos citotóxicos, oito relataram os mecanismos de ação e cinco detiveram alguma informação sobre atividade em VISA.

Figura 1 - Flowchart do processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

3.2 Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da teixobactina e de seus análogos ainda não está totalmente esclarecido na literatura atual (GIRT, *et al.*, 2018; LLOYD, *et al.*, 2021). Porém, com as informações disponíveis, sabe-se que a atividade de tais drogas em *S. aureus* não decorre de ligação a enzimas ou proteínas bacterianas. Na verdade, eles atuam na etapa da síntese de parede celular, inibindo seus precursores, lipídeo II e III (RAMCHURAN, *et al.*, 2018; HOMMA, *et al.*, 2016; GIRT, *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015).

A ligação ao lipídeo II ocorre devido a interações hidrofóbicas - pontes de hidrogênio -, de sua porção pirofosfato-açúcar com o N-terminal e o anel cíclico dos fármacos, em uma proporção 2:1. Dessa forma, ocorre a inibição de um precursor do peptidoglicano, componente da parede celular das gram-positivas (WU; MISHRA; WANG, 2022; ZONG, *et al.*, 2019; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; HOMMA, *et al.*, 2016; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015).

Concomitantemente, os antimicrobianos se ligam ao lipídio III ou undecaprenil-PP-GlcNAc, um precursor do ácido teicóico. Na citologia usual, o ácido teicóico encontra-se no septo da parede, impedindo a atuação de enzimas autolíticas (Atl). Durante a ação da teixobactina, há uma diminuição do ácido teicóico, permitindo o deslocamento, ligação e degradação do peptidoglicano pelas Atl, culminando na lise celular, que pode ser detectada em microscopia eletrônica. Assim, a forte atividade bactericida da teixobactina em *S. aureus* é proveniente da inibição sinérgica dos lipídios II e III, que resulta na morte celular por um acúmulo de metabólitos tóxicos tardios da biossíntese da parede e lise dependente de Atl (WU; MISHRA; WANG, 2022; HOMMA, *et al.*, 2016; LING, *et al.*, 2015).

Adicionalmente, teoriza-se que a teixobactina e seus análogos podem gerar um retorno da sensibilidade de MRSA à meticilina. Isso se explica pelo fato da resistência a beta-lactâmicos estar associada a presença do ácido teicóico, assim, ao impedir sua síntese, vários antimicrobianos retomariam suas atividades sobre ela, o que pode ser de grande utilidade na terapia de infecções por MRSA, com a atuação sinérgica da teixobactina com a meticilina (HOMMA, *et al.*, 2016).

Contudo, eles também podem agir em outros alvos, como o undecaprenil-pirofosfato e o lipídeo I e prenil-PP-Açúcar, um intermediário da via de carboidratos da cápsula bacteriana, importante para a virulência estafilocócica (LING, *et al.*, 2015). Além de interferir na biossíntese de lipídeos da membrana celular, de precursores dos lipídeos I, II e III e, em menor escala, em vias de material genético e metabolismo energético, como a coenzima A e o ácido tricarbóxico (HUSSEIN, *et al.*, 2020).

3.3 Estrutura e Atividade da Teixobactina e seus Análogos

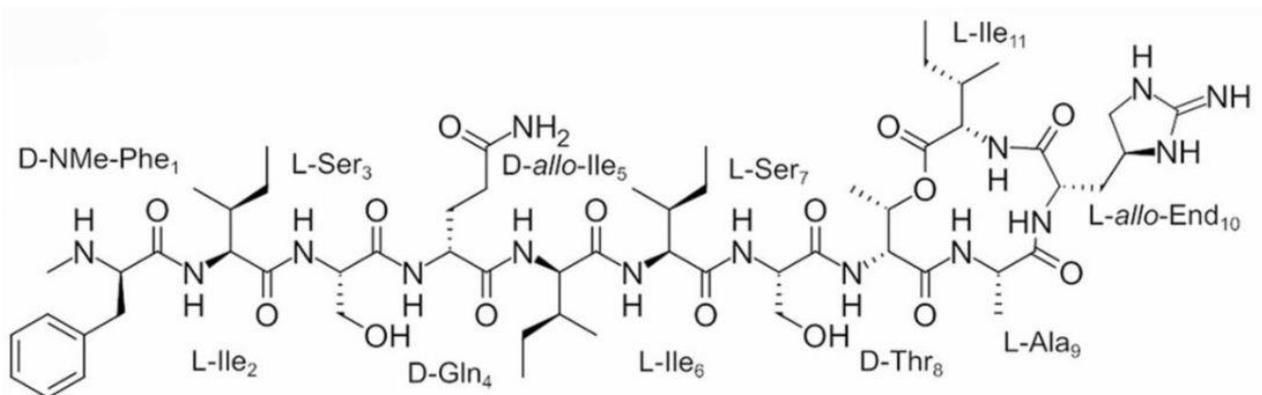
A teixobactina é um antimicrobiano produzido pela *Eleftheria terrae*, que, desde sua descoberta, apresenta uma ótima atividade em bactérias gram-positivas (LING, *et al.*, 2015). A melhor maneira usada para avaliar a eficácia *in vitro* é a concentração inibitória mínima (CIM) (NG; KUHENE; CHAN, 2018) – menor concentração da droga capaz de inibir o crescimento microbiano - por isso é a principal medida usada pela maioria dos autores.

No contexto de MRSA, a melhor atividade da teixobactina foi obtida contra *S. aureus* (ATCC 33591), com uma CIM de 0,063µg/ml (GAO, *et al.*, 2018); e sua

atividade mais baixa ocorreu em MRSA TH4115, com valor de 0,5 µg/ml (ZONG, *et al.*, 2019). Já em relação a MSSA, a melhor atividade vista nessa revisão foi de 0,039 µg/ml (SHUKLA, *et al.*, 2022); e o valor máximo foi de 2 µg/ml em *S. aureus* ATCC 6538 (DARNELL, *et al.*, 2019). No entanto, na maioria das cepas avaliadas a teixobactina apresentou uma CIM de 0,25 µg/ml (PARMAR, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; HOMMA *et al.*, 2016; SCHUMACHER, *et al.*, 2017; ZONG, *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022; SHUKLA, *et al.*, 2022; LING, *et al.*, 2015).

A ação da teixobactina em bactérias gram-positivas está associada à sua estrutura única. Ela consiste em um depsipeptídeo, com uma cadeia lateral de 7 aminoácidos e um anel ciclopeptídeo de 4 resíduos (LING, *et al.*, 2015). O diferencial em sua estrutura está na presença de compostos normalmente não encontrados na natureza. A molécula é composta com um primeiro aminoácido sendo uma Metil-Fenilalanina, tendo em seguida uma combinação de quatro D-aminoácidos (Isoleucina, Serina, Glutamina e Treonina), e possui ainda uma L-*allo*-endurecidina na posição 10 (End 10) (LING, *et al.*, 2015). (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura química da teixobactina nativa



Fonte: HUSSEIN *et al.*, (2020)

Em especial, a L-*allo*-endurecidina, que também não é disponibilizada comercialmente, dificulta a utilização e realização de estudos com a teixobactina. Isso porque, em primeiro lugar, a síntese e acoplamento de tal aminoácido é caro e demorado, podendo ultrapassar 30 horas. Além do processo de produção ser complexo, o rendimento na produção é baixo, em torno de 3,3% (PARMAR, *et al.*, 2018; MALKAWI, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; GIRT, *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017).

Logo, existe uma necessidade da produção de análogos que permitam a realização de estudos e a utilização clínica de tal antimicrobiano, de maneira mais fácil, rápida e barata. A maioria dos análogos produzidos consistem em substituições da End10 por aminoácidos com cargas positiva e demais modificações feitas a partir deles (PARMAR, *et al.*, 2018; WU; MISHRA; WANG, 2022; HUSSEIN, *et al.*, 2020; PARMAR, *et al.*, 2017; RACHURAN, *et al.* 2018; SCHUMACHER, *et al.*, 2017; GIRT, *et al.*, 2018; LLOYD, *et al.*, 2021; NG; KUEHNE; CHAN, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022).

Algumas modificações mais comuns são Arg10-teixobactina (CIM variável de 1 a 8 µg/ml) (PARMAR, *et al.*, 2017; LLOYD, *et al.*, 2021; NG; KUEHNE; CHAN, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022), Orn10-teixobactina (aproximadamente 2 µg/ml) (PARMAR, *et al.*, 2017; SCHUMACHER, *et al.*, 2017) e a Lys10-teixobactina (1 a 16 µg/ml) (PARMAR, *et al.*, 2017; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; NG; KUEHNE; CHAN, 2018; JONES, *et al.*, 2022). Contudo, também foram obtidos bons resultados com outras formas aniônicas e até neutras, como a Leu10-teixobactina (<0,0625 até 2 µg/ml) (PARMAR *et al.*, 2018; HUSSEIN *et al.*, 2020; PARMAR *et al.*, 2017; JONES *et al.*, 2022).

Os estudos também avaliaram modificações da molécula da Teixobactina, como a troca no N-terminal, de D por L-aminoácidos e em outros pontos da cadeia para estudar a relação da estrutura com a atividade, porém, as principais modificações permaneciam em relação a modificação da End10 (PARMAR *et al.*, 2018; MALKAWI *et al.*, 2018; WU; MISHRA; WANG, 2022; ZONG *et al.*, 2019; GIRT *et al.*, 2018; ZONG *et al.*, 2018; NG; KUEHNE; CHAN, 2018; PARMAR *et al.*, 2017; JONES *et al.*, 2022). Assim, percebe-se que é possível gerar análogos com atividade relevante para combate a *S. aureus*, de forma mais simples, com aminoácidos disponíveis comercialmente.

Dessa forma, foram feitos mais de 130 testes *in vitro* de teixobactina e seus análogos em 37 linhagens de *S. aureus* (28 MRSA e 9 MSSA). A linhagem de MRSA mais utilizada foi o *S. aureus* ATCC 33591 (PARMAR, *et al.*, 2018; MALKAWI, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; PARMAR, *et al.*, 2017; LLOYD, *et al.*, 2021; PARMAR, *et al.*, 2017; SHUKLA, *et al.*, 2022). Já a MSSA mais utilizada foi a *S. aureus* ATCC 29213 (PARMAR, *et al.*, 2018; MALKAWI, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; HUSSEIN, *et al.*, 2020; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022).

Nesse contexto, é difícil definir qual análogo apresentou a CIM mais elevada, já que o limite dos testes e o maior valor de concentração testado variava entre os artigos. No trabalho que apresentou inatividade na maior CIM testada entre todos, a concentração de 256 µg/ml da His10-teixobactina foi inativa para MRSA USA300, representando assim, que a bactéria apresentou resistência para esse análogo em todas as concentrações testadas (SCHUMACHER, *et al.*, 2017). Os análogos com a menor CIM registrada foram Arg3-Leu10-teixobactina e D-Arg4-Ile10-teixobactina para MRSA 21455, com CIM 0,03125 µg/ml (PARMAR, *et al.*, 2018).

Em sequência, essa atividade se mostrou de caráter bactericida, com obtenção de CBM na maioria dos artigos igual ou o dobro da CIM (ZONG, *et al.*, 2019; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; GIRT, *et al.*, 2018; DARNELL, *et al.*, 2019; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015). Em segundo lugar, os estudos de curva de morte bacteriana demonstraram um efeito dose-dependente, com uma redução significativa da população bacteriana em pelo menos $2\log^{10}$ por intervalo de análise até a morte de toda população em concentrações bactericidas (PARMAR, *et al.*, 2018; WU; MISHRA; WANG, 2022; HUSSEIN, *et al.*, 2020; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; DARNELL, *et al.*, 2019; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015).

Portanto, tanto a teixobactina quanto uma ampla gama de análogos de obtenção mais facilitada demonstraram eficácia contra diferentes cepas de MSSA e MRSA, inclusive isolados clínicos. Logo, é inequívoco que se trata de um antimicrobiano de relevância em análises pré-clínicas para o combate de infecções bacterianas, em especial no atual contexto do desenvolvimento de resistência a antimicrobianos utilizados na prática clínica atualmente.

3.4 Atividade *In Vivo*

A teixobactina e seus análogos também tiveram suas atividades testadas *in vivo*, contra *S. aureus*, em quatro trabalhos. A teixobactina foi utilizada em 2 estudos e somente análogos com boa atividade antimicrobiana tiveram sua atividade extrapolada para modelos animais: Leu10-teixobactina e suas formas pró-drogas com modificações em ligações éster, composto 26 (possui modificações no N-terminal) e D-Arg4-Leu10-teixobactina. Com exceção deste último, todos os demais foram usados de forma intravenosa (PARMAR, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; JONES, *et al.*, 2022; LING, *et al.*, 2015).

O principal modelo usado para estudo foi a infecção de coxa de camundongos por MRSA, utilizado três vezes nos resultados desta revisão. Nesses casos, a aplicação dos antimicrobianos mostrou-se efetiva para tratamento da carga microbiana. A aplicação de dose única de até 5 mg/kg ou até 20 mg/kg resultou em diminuição significativa das bactérias (ZONG, *et al.*, 2019; LING, *et al.*, 2015). Já a administração em duas doses de até 10 mg/kg gerou perda de 3 a 4 ordens de magnitude logarítmica de base 10 de MRSA. Em especial, a pró-droga A da Leu10-teixobactina com 3,3 mg/kg resultou em atividade semelhante à vancomicina (JONES, *et al.*, 2022).

De forma semelhante, a dose necessária de teixobactina para garantir a sobrevivência de 50% dos camundongos com infecção intraperitoneal MRSA foi de 0,2 mg/kg, enquanto uma dose de 2,75 mg/kg de vancomicina era necessária para as mesmas condições (LING, *et al.*, 2015). Em outro estudo, um modelo de ceratite por MSSA (ATCC 29213) em coelhos demonstrou uma atividade de D-Arg4-Leu10-teixobactina semelhante ao monofloxacino para redução de edema corneano e de concentração bacteriana no tecido ocular, com redução de 99% da carga microbiana (PARMAR, *et al.*, 2018).

A teixobactina e seus análogos testados em seres vivos apresentaram boa eficácia para combate a infecções por *S. aureus*. Tal atividade é parecida ou até superior a alguns antimicrobianos conhecidos, em especial à vancomicina. Esse padrão repete-se em alguns estudos de curva de morte dependente do tempo, nos quais a teixobactina apresentou atividade bactericida superior à vancomicina em *S. aureus* HG003 (LING, *et al.*, 2015). Já em investigação com MRSA ATCC 21455, a vancomicina precisou de 8 µg/ml para ter uma atividade bactericida completa no mesmo período que Leu10 e Ile10-teixobactina, que necessitam apenas de 0,5 µg/ml (PARMAR, *et al.*, 2017). Assim, pode ser teorizado uma maior atividade bactericida da teixobactina, que ocorre pela sua ação sinérgica nos lipídeos II e III e que resulta em um maior dano celular, já detectado na microscopia (RAMCHURAN, *et al.*, 2018; HOMMA, *et al.*, 2016; LING, *et al.*, 2015).

3.5 Atividade em VISA

Nos resultados, também foi encontrado que a teixobactina e alguns de seus análogos possuíam atividade contra *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA). Quatro linhagens foram usadas nos estudos (Mu50, SA1287, *S. aureus* JKD6008 e *S. aureus* JKD6009) e foram testados a teixobactina e mais 18 análogos (WU; MISHRA; WANG, 2022; HUSSEIN, *et al.*, 2020; HOMMA, *et al.*, 2016; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015). A maior atividade encontrada foi de 0,5 µg/ml para Leu10-teixobactina em *S. aureus* JKD6009 (HUSSEIN, *et al.*, 2020), enquanto a maior CIM foi de 32 µg/ml para derivados da Arg10, SDMA10 e ADMA10-teixobactina (NG; KUEHNE; CHAN, 2018).

Os prováveis motivos para a ação em VISA são uma melhor atividade bactericida de tais antimicrobianos em relação à vancomicina, como já citado (RAMCHURAN, *et al.*, 2018; HOMMA, *et al.*, 2016; PARMAR, *et al.*, 2017; LING, *et al.*, 2015). Além disso, a vancomicina atua no peptidoglicano da parede bacteriana em sua fase mais amadurecida. Assim, como mecanismo de resistência, as VISA apresentam paredes mais espessadas, com a presença de um glicopeptídeo maduro (pentapeptídeo D-Ala-D-Ala), que sequestra o fármaco e diminui sua eficácia. Já a teixobactina atua em fases mais precoces da síntese do peptidoglicano (lipídeo II), portanto, não sofrendo sequestro pelo glicopeptídeo (HOMMA, *et al.*, 2016), e ainda, durante sua ação, pode reduzir a síntese de D-alanil-D-lactato, o principal análogo associado a resistência contra vancomicina o que poderia indicar uma possível atividade sinérgica entre os fármacos, sendo necessários novos estudos que avaliem e comprovem essa sinergia (HUSSEIN, *et al.*, 2020).

3.6 Citotoxicidade

Sete artigos avaliaram os efeitos citotóxicos da teixobactina e de seus análogos, em especial, nos eritrócitos, que foram analisados em cinco estudos (PARMAR, *et al.*, 2018; WU; MISHRA; WANG, 2022; ZONG, *et al.*, 2019; RAMCHURAN *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022; LING, *et al.*, 2015). De forma geral, os compostos – que detinham atividade relevante em *S. aureus* - não apresentaram atividade hemolítica, sendo os piores resultados encontrados para Arg10-teixobactina e suas pró-drogas com hemólise de 7 a 10% em 100 µg/ml

(JONES, *et al.*, 2022) e do análogo YZ107, que na concentração de 25 μM , apresentou hemólise de 50% (WU; MISHRA; WANG, 2022), com CIM respectiva de 1-2 $\mu\text{g/ml}$ e 2 $\mu\text{g/ml}$. Esse conhecimento é essencial pois a principal via de administração *in vivo* foi a endovenosa, logo, as hemácias são alguns dos primeiros alvos a sofrerem efeitos citotóxicos e o conhecimento desse fenômeno permite a elaboração de experimentos mais complexos.

Em outros trabalhos foram estudadas as células NIH/3T3, HepG2, HeLa, A549 do epitélio pulmonar humano, fibroblastos dérmicos primários (hDFs) e células mononucleadas da periferia, nas quais a teixobactina e seus análogos não apresentaram efeitos citotóxicos relevantes (PARMAR, *et al.*, 2018; ZONG, *et al.*, 2019; RAMCHURAN, *et al.*, 2018; PARMAR, *et al.*, 2017; JONES, *et al.*, 2022; LING, *et al.*, 2015). O maior efeito detectado ocorreu para Leu10-teixobactina e suas pró-drogas, com uma leve toxicidade de 66 a 77 $\mu\text{g/ml}$, em contraste a CIM de 0,5 a 2 $\mu\text{g/ml}$ (JONES, *et al.*, 2022). Logo, percebe-se que tais drogas são seguras e possuem alta seletividade celular em estudos pré-clínicos, com presença de mínimos efeitos citotóxicos em doses extremamente superiores a CIM.

Outra limitação importante é a tendência desses antimicrobianos a se organizarem em fibrilas, semelhantes ao amiloide, resultando na formação de géis em condições fisiológicas humanas. Isso restringe a administração endovenosa a baixas doses, que podem ser inadequadas para a atividade antimicrobiana (WU; MISHRA; WANG, 2022; JONES, *et al.*, 2022). Na presente revisão, somente Jones *et al.*, (2022) preocupou-se com tal questão, elaborando pró-fármacos dos análogos Arg10-teixobactina, Lys10-teixobactina e Leu10-teixobactina, com a ligações éster variadas entre Ile6 e Ser7, Ile2 e Ser3 ou ambas. Em tampões com condições fisiológicas, as pró-drogas convertiam-se em análogos funcionais com CIM entre 0,5 a 2 $\mu\text{g/ml}$ em *S.aureus*, além de serem de manuseio mais simples, com baixa formação de géis, pouca citotoxicidade e eficácia *in vivo*, mostrando tratar-se de uma possível solução.

Além disso, o estudo de efeitos colaterais e segurança em animais é limitado. Somente Parmar *et al.*, (2018) analisaram, de forma clara, esses fatores em um experimento de ceratite em coelhos por MSSA ATCC 29213, no qual compararam colírio de 0,3% de D-Arg4-Leu10-teixobactina com o veículo (PBS). Como resultado, além da eficácia antimicrobiana, não foi detectado qualquer atraso de re-epitelização da ferida da córnea, o que significou boa biocompatibilidade. Assim, os dados mostram uma boa segurança dos antimicrobianos a níveis celulares, porém, apesar

de existirem experimentos em animais, as informações sobre efeitos colaterais são extremamente limitadas e necessitam de maiores investigações, principalmente da administração endovenosa pelo risco da formação de fibrilas e géis.

3.7 Resistência Bacteriana

Em teoria, pela teixobactina e seus análogos atuarem nos próprios precursores da parede celular e não em enzimas ou proteínas, seria extremamente difícil o desenvolvimento de resistência bacteriana a esses novos antimicrobianos (PARMAR, *et al.*, 2018; DARNELL, *et al.*, 2019; LING, *et al.*, 2015). Tal teoria foi demonstrada primeiramente por Ling *et al.*, (2015), no qual não foi detectada resistência bacteriana mesmo em *S. aureus* NCTC8325 submetido até 4 vezes a CIM em 48 horas ou mesmo na passagem seriada de cultura *S. aureus* ATCC 29213 em subdoses de teixobactina durante 7 dias. Segundo Parmar *et al.*, (2018), não encontraram resistência em MSSA ATCC 29213 e MRSA ATCC 33591 para concentrações variadas de D-Arg4-Leu10-teixobactina, a frequência de resistência calculada seria $<10^{-10}$ para este análogo a qual pode ser comparada à teixobactina natural.

Outro fator importante é a falta de tolerância do *S. aureus* a teixobactina. Tolerância é a capacidade de um microrganismo sobreviver por longos períodos de tempo a concentrações inibitórias de crescimento dos antimicrobianos. Em testes com *S. aureus* ATCC 6538, utilizando uma concentração de 50 vezes a CIM (2 µg/ml), a bactéria tolerava apenas por duas horas, muito pouco tolerante quando comparado a *Enterococcus faecalis* JH2-2, que sobreviveram por 24 horas. Como a tolerância é um pré-requisito para a aquisição de resistência, essa seria outra explicação para o difícil surgimento de cepas resistentes (DARNELL, *et al.*, 2019).

Todavia, a resistência bacteriana foi detectada, em um único estudo, por Lloyd *et al.*, (2021). Nesse estudo, os pesquisadores submeteram colônias de $7,5 \times 10^6$ de *S. aureus* ATCC 33591 à pressão antimicrobiana de Arg10-teixobactina de 0 a 8 x CIM (2 µg/mL) por 45 dias e observaram um crescimento significativo em mais de 3 vezes a CIM, a 6,43 µg/mL. A explicação mais provável trazida pelos autores foi a detecção de 49 mutações gênicas que afetavam a constituição da parede e membrana celulares, dificultando o acesso da teixobactina à célula e seus alvos (lipídeo II e III).

Entretanto, no mesmo estudo, os antimicrobianos convencionais de comparação apresentaram uma diferença muito relevante: um aumento de resistência de 1000 vezes para a monoecina A e de 8000 vezes para a rifampicina. Isso significa que existe a possibilidade do desenvolvimento de resistência antimicrobiana pelo *S. aureus* em ambiente laboratorial, porém foi bem menos significativo em comparação a outros antimicrobianos testados.

Nesse contexto, ao se considerar o ambiente clínico, é comum o desenvolvimento de formas de resistência, com o passar dos anos, que não eram encontradas anteriormente em fases de pré-teste, de forma semelhante a vancomicina, na qual levaram décadas para o surgimento de cepas com resistência significativa (DARNELL, *et al*, 2019). Portanto, a teoria relacionada ao mecanismo de ação da teixobactina já é contestada em um cenário laboratorial e demonstra que cepas resistentes devem certamente surgir com sua inserção clínica. Entretanto, tais antimicrobianos possuem uma forte atividade bactericida, com ação sinérgica na biossíntese da parede celular, que provavelmente dificultará o desenvolvimento de resistência significativa com seu uso racional e adequado.

3.8 Limitações e Perspectivas

O presente estudo apresenta limitações sobre as conclusões obtidas. Primordialmente, trata-se de uma busca bibliográfica, logo, depende dos artigos obtidos para análise. Assim, para minimizar esse viés, foram feitas buscas em cinco bases de dados e incluídos resultados em qualquer tempo e qualquer língua.

A qualidade das conclusões depende da qualidade das informações primárias, que, por se tratarem de estudos pré-clínicos, apresentam uma alta heterogeneidade entre si. Um exemplo bem característico é a variação da concentração de polisorbato 80 entre os experimentos de CIM. A concentração utilizada pelo artigo original era de 0,02%, recomendada para evitar a adsorção do fármaco à parede das placas de teste. Todavia, alguns autores adotaram concentrações diferentes ou nem ao menos citaram a presença da substância, o que reduz padronização das análises sobre a atividade *in vitro* da teixobactina.

A eficácia *in vivo* também apresenta limitações de interpretação, pois somente quatro trabalhos para teixobactina sobre *S. aureus*, e somente um, usando o antimicrobiano como colírio ocular, relatou de forma clara a biocompatibilidade. A

administração endovenosa, principal via de aplicação, não possui dados de efeitos colaterais bem analisados, mesmo com o conhecimento do risco da formação de géis em condições fisiológicas. Logo, novas análises em animais são necessárias.

A possível ação superior à vancomicina permanece uma incógnita, pois a comparação não foi realizada em todos os estudos e, por se tratar de uma análise de dados pré-clínicos, não se pode realizar uma extrapolação para o cotidiano médico. Nesse mesmo aspecto, poucos autores avaliaram a atividade da teixobactina em VISA, o que demonstra uma área interessante para novas pesquisas visto o potencial dessa nova classe.

Por fim, o mecanismo de ação descrito fornece uma boa explicação para os presentes achados, entretanto ele se põe apenas para a ação do antimicrobiano sobre *S. aureus*, neste trabalho, sendo necessário o estabelecimento de novos trabalhos que visem a avaliação sobre outros micro-organismos, como por exemplo, bactérias Gram negativas e o *Mycobacterium tuberculosis*.

4 CONCLUSÃO

A teixobactina e seus análogos apresentam diversas evidências pré-clínicas favoráveis ao seu uso. *In vitro*, mostraram eficácia contra cepas de *S. aureus* sensíveis e resistentes à metilina, bem como bactérias com resistência intermediária à vancomicina. A eficácia manteve-se *in vivo* com efeito comparável ou superior a antimicrobianos conhecidos, com boa segurança a níveis celulares e de difícil desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, esses inibidores dos lipídeos II e III detêm grande potencial para o uso em contexto prático de combate a infecções de MRSA no futuro e, portanto, avanços na pesquisa pré-clínica são imperiosos e urgentes, visto a dificuldade cada vez maior do uso de antimicrobianos no contexto atual, devido a vasta resistência microbiana aos antimicrobianos existentes.

5 REFERÊNCIAS

DARNELL, R.L.; KNOTTENBELT, M.K.; TODD ROSE, F.O.; MONK, I.R.; STINEAR, T.P.; COOK, G.M. Genomewide Profiling of the *Enterococcus faecalis* Transcriptional Response to Teixobactin Reveals CroRS as an Essential Regulator of Antimicrobial Tolerance. **mSphere**, v. 4, n. 3, 2019.

GAO, B.; CHEN, S.; HOU, Y.N.; ZHAO, Y.J.; YE, T.; XU, Z. Solution-phase total synthesis of teixobactin. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 5, p. 1141–1153, 2019.

GIRT, G.C.; MAHINDRA, A.; AL JABRI, Z.J.H.; CROIX, M.D.S.; OGGIONI, M.R.; JAMIESON, A.G. Lipopeptidomimetics derived from teixobactin have potent antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. **Chemical Communications**, v. 54, n. 22, p. 2767–2770, 2018.

HOMMA, T.; NUXOLL, A.; GANDT, A.B.; EBNER, P.; ENGELS, I.; SCHNEIDER, T.; GÖTZ, F.; LEWIS, K.; CONLON, B.P.; Dual Targeting of Cell Wall Precursors by Teixobactin Leads to Cell Lysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6510–6517, 2016.

HUSSEIN, M.; KARAS, J.A.; SCHNEIDER-FUTSCHIK, E.K.; CHEN, F.; SWARBRICK, J.; PAULIN, O.K.A.; HOYER, D.; BAKER, M.; ZHU, Y.; LI, J.; VELKOV, T. The Killing Mechanism of Teixobactin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an Untargeted Metabolomics Study. **mSystems**, v. 5, n. 3, ID:e00077-20, 2020.

JIN, K.; SAM, I.H.; LAAM-PO, K.H.; LIN, D.; ZADEH, E.H.G.; CHEN, S.; YUAN, Y.; LI, X. Total synthesis of teixobactin. **Nature Communications**, v. 7, n. 1, ID:12394, 2016.

JONES, C.R.; GUAGLIANONE, G.; LAI, G.H.; NOWICK, J.S. Isobactins: *O*-acyl isopeptide prodrugs of teixobactin and teixobactin derivatives. **Chemical Science**, v.13, p.13110:13116, 2022.

LEWIS, K. Antibiotics from the microbial dark matter. **The FASEB Journal**, v. 31, n. S1, 2017.

LING, L.L.; SCHNEIDER, T.; PEOPLES, A.J.; SPOERING, A.L.; ENGELS, I.; CONLON, B.P.; MUELLER, A.; SCHÄBERLE, T.F.; HUGHES, D.E.; EPSTEIN, S.; JONES, M.; LAZARIDES, L.; STEADMAN, V.A.; COHEN, D.R.; FELIX, C.R.; FETTERMAN, K.A.; MILLETT, W.P.; NITTI, A.G.; ZULLO, A.M.; CHEN, C.; LEWIS, K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. **Nature**, v. 517, n. 7535, p. 455–459, 2015.

LLOYD, D.G.; SCHOFIELD, B.J.; GODDARD, M.R.; TAYLOR, E.J. *De Novo* Resistance to Arg10-Teixobactin Occurs Slowly and Is Costly. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 1, id:e01152-20, 2020.

MALKAWI, R.; IYER, A.; PARMAR, A.; LLOYD, D.G.; GOH, E.T.L.; TAYLOR, E.J.; SARMAD, S.; MADDER, A.; LAKSHMINARAYANAN, R.; SINGH, I. Cysteines and Disulfide-Bridged Macrocyclic Mimics of Teixobactin Analogues and Their Antibacterial Activity Evaluation against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 183, 2018.

NG, V.; KUEHNE, S.A.; CHAN, W.C. Rational Design and Synthesis of Modified Teixobactin Analogues: In Vitro Antibacterial Activity against *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Chemistry - A European Journal**, v. 24, n. 36, p. 9136–9147, 2018.

OMS, Organização Mundial da Saúde - World Health Organization. (2020). **Antimicrobial resistance**. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

OMS, Organização Mundial da Saúde - World Health Organization, (2022). **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022**. Genebra (Suiça), 2022. 71p.

PARMAR, A.; IYER, A.; LLOYD, D.G.; VINCENT, C.S.; PRIOR, S.H.; MADDER, A.; TAYLOR, E.J.; SINGH, I. Syntheses of potent teixobactin analogues against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) through the replacement of l-allo-enduracididine with its isosteres. **Chemical Communications**, v. 53, n. 55, p. 7788–7791, 2017.

PARMAR, A.; LAKSHMINARAYANAN, R.; IYER, A.; MAYANDI, V.; GOH, E.T.L.; LLOYD, D.G.; CHALASANI, M.L.S.; VERMA, N.K.; PRIOR, S.H.; BEUERMAN, R.W.; MADDER, A.; TAYLOR, E.J.; SINGH, I. Design and Syntheses of Highly Potent Teixobactin Analogues against *Staphylococcus aureus*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Vitro and in Vivo. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 5, p. 2009–2017, 2018.

PARMAR, A.; IYER, A.; PRIOR, S.H.; LLOYD, D.G. GOH, E.T.L.; VINCENT, C.S.; PALMAI-PALLAG, T.; BACHRATI, C.Z.; BREUKINK, E.; MADDER, A.; LAKSHMINARAYANAN, R.; TAYLOR, E.J.; SINGH, I. Teixobactin analogues reveal enduracididine to be non-essential for highly potent antibacterial activity and lipid II binding. **Chemical Science**, v. 8, n. 12, p. 8183–8192, 2017.

RAMCHURAN, E.J. SOMBORO, A.M.; ABDEL MONAIM, S.A.H.; AMOAKO, D.G.; PARBOOSING, R.; KUMALO, H.M.; AGRAWAL, N.; ALBERICIO, F.; DE LA TORRE, B.G.; BESTER, L.A. In Vitro Antibacterial Activity of Teixobactin Derivatives on Clinically Relevant Bacterial Isolates. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, ID:1535, 2018.

SCHUMACHER, C.E.; HARRIS, P.W.R.; DING, X.B.; KRAUSE, B.; WRIGHT, T.H.; COOK, G.M.; FURKERT, D.P.; BRIMBLE, M.A. Synthesis and biological evaluation of novel teixobactin analogues. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 41, p. 8755–8760, 2017.

SHUKLA, R.; LAVORE, F.; MAITY, S.; DERKS, M.G.N.; JONES, C.R.; VERMEULEN, B.J.A.; MELCROVÁ, A.; MORRIS, M.A.; BECKER, L.M.; WANG, X.; KUMAR, R.; MEDEIROS-

SILVA, J. VAN BEEKVELD, R.A.M.; BONVIN, A.M.J.J.; LORENT, J.H.; LELLI, M.; NOWICK, J.S.; MACGILLAVRY, H.D.; PEOPLES, A.J.; SPOERING, A.L.; LING, L.L.; HUGHES, D.A.; ROOS, W.H.; BREUKINK, E.; LEWIS, K.; WEINGARTH, M. Teixobactin kills bacteria by a two-pronged attack on the cell envelope. **Nature**, v. 608, n. 7922, p. 390–396, 2022.

TEIXEIRA, L.M.; SANTOS, K.R.N.; BUERIS, V.; TRABULSI, L.R. *Staphylococcus aureus*. In: TRABULSI, L.R.; ALTHERTUM, F. **Microbiologia**. 5ªEd. São Paulo: Atheneu. 2008. 175-182.

TONG, S.Y.C.; DAVIS, J.S.; EICHENBERGER, E.; HOLLAND, T.L.; FOWLEY-JR, V.G.; *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. **Clinical Microbiology Reviews**, v.28, n.3, p. 603-661, 2015.

WEN, P.C.; VANEGAS, J.M.; REMPE, S.B.; TAJKHORSHID, E. Probing key elements of teixobactin–lipid II interactions in membranes. **Chemical Science**, v. 9, n. 34, p. 6997–7008, 2018.

WU, Q.; MISHRA, B.; WANG, G. Linearized teixobactin is inactive and after sequence enhancement, kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via a different mechanism. **Peptide Science**, v. 114, n. 5, e24269, 2022.

ZONG, Y.; FANG, F.; MEYER, K.J.; WANG, L.; NI, Z.; GAO, H.; LEWIS, K.; ZHANG, J.; RAO, Y. Gram-scale total synthesis of teixobactin promoting binding mode study and discovery of more potent antibiotics. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 2019.

ZONG, Y.; SUN, X.; GAO, H.; MEYER, K.J.; LEWIS, K.; RAO, Y. Developing Equipotent Teixobactin Analogues against Drug-Resistant Bacteria and Discovering a Hydrophobic Interaction between Lipid II and Teixobactin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 8, p. 3409–3421, 2018.