

USO DE LINEZOLIDA NA TERAPIA MEDICAMENTOSA CONTRA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Linezolid use in medicin therapy against multiresistant bacteria

Niege Silva Mendes^{1#}, Meiriane Lopes da Costa^{2#}, Renata Botelho Miguel³, Javier Emílio Lazo Chica⁴, Tony de Paiva Paulino⁵, Ferdinando Agostinho⁶, Wellington Francisco Rodrigues⁷⁺, Camila Botelho Miguel⁸⁺

¹Biomédica. Professora da Universidade Professor Antônio Carlos - UNIPAC. Uberlândia - MG, Brasil.

²Biomédica. SABIN Laboratório Clínico. Uberaba, MG, Brasil.

³Nutricionista. Hospital Beneficência Portuguesa de Uberaba - Uberaba, MG, Brasil.

⁴Médico. Professor da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁵Farmacêutico Industrial. Professor do Centro de Educação Profissional - CEFORES, Universidade Federal do Triângulo Mineiro UFTM. - Uberaba, MG, Brasil.

⁶Fisioterapeuta. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil;

⁷Biomédico. Professor da Faculdade Morgana Potrich - FAMP - Mineiros, GO, Brasil; Doutorando em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

⁸Biomédica. Doutoranda em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM. Uberaba, MG, Brasil.

Contato: camilabmiguel@hotmail.com

Contribuído igualmente para este artigo.

+ Contribuído igualmente para este artigo.

*Não há conflito de interesse.

RESUMO

Após o surgimento e a descrição de um elemento com a capacidade de combater os processos infecciosos oriundos de bactérias, não se contava com a seleção natural de microrganismos procariotos. Essa capacidade fez com que iniciasse uma corrida à sobrevivência entre a inter-relação das espécies, bacterianas e humanas. Com a evolução técnico-científica, o homem foi desenvolvendo antibacterianos, porém os mecanismos de evolução gênica possibilitaram o surgimento de bactérias multirresistentes. Algumas destas são frequentes no ambiente hospitalar e têm grande capacidade de adaptação à drogas como os *S. aureus* e *Enterococcus spp.*, resistentes à oxacilina e vancomicina, consideradas drogas de escolha para microrganismos multirresistentes. Assim, desenvolveu-se uma nova classe superior à vancomicina, a oxazolidinona, a Linezolida. Desta forma o presente estudo objetivou compreender o uso da Linezolida na terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes. Para realizar este estudo foi realizada uma revisão da literatura dos últimos 10 anos. Em 2002, após a liberação do uso da Linezolida como tratamento aos processos infecciosos contra bactérias gram-positivas, foi comumente utilizado em todo mundo. Da mesma forma, a pressão da seleção natural sobressaiu com registros de cepas resistentes a utilização da Linezolida. Como perspectivas ao controle de infecções causadas por estas cepas resistentes foi aprovado pelo FDA em 2014 a utilização de drogas com atividade anti-cepas resistentes ao Linezolida. Contudo, concluímos que além do processo de seleção natural e variações gênicas, o comportamento humano quanto à utilização dos antibióticos, aumenta a seleção de microrganismos resistentes, incluindo a Linezolida.

Palavras-chave: Bactéria multirresistente; linezolida; antibiótico, novos medicamentos e terapia medicamentosa.

ABSTRACT

After the appearance and the description of an element with the ability to combat the infectious processes originating from bacteria, not expected with the natural selection of prokaryotic microorganisms. This ability has made the survival begin a race between the interrelationship of species, bacterial and human. With the evolution scientific-technical, the man was able to synthesize antibacterial, however, development mechanisms of gene enabled the emergence of multidrug-resistant bacteria. Some of this frequent on hospital environment and great adaptability to new drugs, with *S. aureus* and *Enterococcus* spp, resistant to oxacillin and vancomycin, consider drugs of choice for multidrug-resistant microorganisms. So, a new class was developed superior to vancomycin, oxazolidinone, the linezolid. Thus the present study aimed at understanding the use of linezolid in drug therapy against multiresistant bacteria. To perform this study a literature review of the past 10 years was performed. In 2002, after the liberation of the use of linezolid as treatment for infectious processes against gram-positive bacteria, was commonly used throughout the world. Similarly, the pressure of natural selection to records of the highlight strains resistant to linezolid use. As prospects for control of infections caused by these resistant strains was approved by the FDA in 2014 the use of drugs with an anti-linezolid-resistant strains activity. However we conclude that the addition to natural selection and genetic variation process, human behavior regarding the use of antibiotics, increases the selection of resistant microorganisms, including linezolid.

Keywords: Multiresistant bacteria; Linezolid; Antibiotic, new drugs and medicin therapy.

INTRODUÇÃO

Bactérias multirresistentes podem ser definidas como aquelas que não são susceptíveis aos antibióticos de primeira escolha na prática clínica [1]. A resistência microbiana é um processo de seleção natural e o uso inadequado dos antibióticos pode ser uma das principais causas deste processo [2].

A forma de se conter a disseminação destes agentes transmissores de infecções é através de antimicrobianos, que são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento (bacteriostáticos) ou causar a morte de microrganismos (bactericidas) [3-5]. Nos últimos anos, houve um aumento do número de microrganismos resistentes a diversos tipos de drogas, o que apresentou forte impacto nas causas de infecções bacterianas multirresistentes a partir dos anos de 2000. Para bactérias gram-positivas, em especial a *Staphylococcus aureus*, foi desenvolvida a oxalazidonona, como uma promissora droga no combate a infecções originadas por bactérias gram-positivas multirresistentes. Saudadas como a “primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a alcançar o mercado em várias décadas” [6], as oxalazidononas apresentam novo mecanismo de ação sobre a síntese proteica bacteriana: Inibição da ligação do N-formilmetionil-RNA_t ao ribossomo 70S.

A Linezolida é um antimicrobiano sintético, pertencente a classe das oxazolidinonas que atua na síntese protéica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, além disso possui ação bacteriostática [7-9]. Por apresentar atividade significativa contra bactérias Gram-positivas multirresistentes, possui grande importância no tratamento de MRSA e VRE. Porém, não apresenta ação frente a Gram-negativos resistentes [10-13].

Foram isolados *S. aureus* apresentando resistência à Linezolida, entretanto ainda é um fenômeno raro na clínica. A maioria dos casos registrados têm sido associados à infecções em órgãos profundos, presença de corpo estranho, surtos nosocomiais e/ou terapia prolongada com Linezolida (por mais que três semanas) [14]. O mecanismo de resistência a Linezolida mais comum é a presença de substituição de nucleotídeos específicos no RNA ribossomal 73. O número de genes mutados depende da dose e duração da exposição à Linezolida e está relacionado com o nível de resistência. Mutações associadas com proteínas ribossomais também afetam a atividade da Linezolida. Em resposta à resistência à Linezolida, recentemente foi demonstrado uma nova oxazolidinona ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-

yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one) que atua na inibição da síntese de proteínas e possui de largo espectro, incluindo cepas resistentes a Linezolida [15].

Contudo existe uma importância proeminente em se compreender a terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes atribuído à primeira oxazolidinona, abordando os principais aspectos da utilização do fármaco Linezolida na terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um levantamento bibliográfico em periódicos nas bases de dados: Bibliografia Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED de 2002 até os dias atuais. Optou-se por trabalhos neste período por se tratar de um tema atual e que vem despertando atenção de pesquisadores. Os critérios de inclusão foram: artigos originais com identificação de tópicos que abordam características de bactérias multirresistentes, assim como, definições e aplicações do fármaco Linezolida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resistência Bacteriana

Bactérias multirresistentes podem ser genericamente definidas como aquelas que não são susceptíveis aos antibióticos de primeira escolha na prática clínica [1]. A resistência microbiana é um acometimento biológico natural (seleção natural), o uso inadequado dos antibióticos pode ser uma das principais causas deste processo [2]. O processo de resistência bacteriana usa dos seguintes mecanismos: destruição ou inativação de enzimas, alterações na permeabilidade da membrana, alterações da parede celular e outros [16].

O desenvolvimento de cepas resistentes a antibióticos se dá principalmente por duas formas: por mutação genética natural e induzida, sendo o processo de seleção natural fundamental na criação de novas cepas. Segmentos instáveis de DNA cromossômico (trânsposons) podem ser transferidos, bem como, fragmentos de DNA extra-cromossômicos (plasmídeos) levando genes de resistência de uma cepa à outra. Pode ocorrer também a transferência de fragmentos de DNA veiculados de bacteriófagos (vírus que infectam bactérias).

Este tipo de transferência pode ocorrer inclusive entre bactérias de gêneros diferentes^[4]. Este tema tornou-se um motivo de preocupação crescente entre os profissionais da área de saúde, pois a cada ano observamos o aumento de linhagens resistentes aos mais diversos agentes antimicrobianos [17].

As bactérias surgiram na terra há cerca de 3,5 bilhões de anos, em ambientes hostis: temperaturas altíssimas, radiações ultravioletas e cósmicas, tempestades e falta de nutrientes. Elas superaram tudo e evoluíram para ocupar hoje todos os habitats, até aqueles de condições mais extremas. Sua grande capacidade de adaptação está associada à estrutura genômica, que garante a troca de genes entre as bactérias, usando para isso elementos não cromossômicos: plasmídeos, transposons e até bacteriófagos. Estes últimos destroem as bactérias hospedeiras, mas podem carregar e espalhar genes bacterianos [17].

A causa primária é a mutação espontânea e a recombinação dos genes (reprodução), que criam variabilidade genética sobre a qual atua a seleção natural, dando vantagens aos mais aptos. As drogas atuam como agentes seletivos, favorecendo as raras bactérias resistentes presentes na população. O uso abusivo dos antimicrobianos contribui para aumentar a pressão seletiva dessas drogas, criando ambiente muito favorável às bactérias resistentes [17].

A resistência aos antimicrobianos pode ser de dois tipos: Natural (ou Intrínseca) e a Adquirida. Na natural, há a ausência da estrutura ou via metabólica alvo, sendo isto uma característica natural de determinados grupos de bactérias, espécie ou gênero específica e delimita o espectro de atividade dos antimicrobianos [17]. A resistência intrínseca pode muitas vezes ser utilizada para confirmar a correta identificação de uma bactéria, além de servir como marcador no monitoramento de procedimentos padronizados.

A resistência adquirida ocorre através de mutações espontâneas e seleção, ou por recombinação após transferência de genes. Dentre os principais mecanismos de resistência podemos citar: As mutações Cromossômicas e a transferência de DNA [17].

Nas mutações cromossômicas, a emergência da resistência ocorre à medida que as bactérias se replicam. Durante o processo de replicação podem ocorrer erros que modificam a sequência de codificação do DNA e conseqüentemente, alteração da informação contida no DNA original, produzindo células com uma mutação específica que será transferida a futuras gerações. Algumas mutações são benéficas para a bactéria como resistir à ação de um antibiótico, oferecendo uma vantagem competitiva em seu ambiente, além disso são consideradas a forma

menos frequente de resistência extrínseca. Como a resistência cromossômica depende de mutação espontânea, evento raro, ela é dirigida quase sempre a uma só droga e os genes são transferidos com frequência relativamente baixa. Por isso, seu impacto clínico é menor que o da resistência plasmidial [17].

O processo de transferência de DNA, pode ocorrer por mecanismos distintos a seguir explanaremos sucintamente sobre os principais.

Na conjugação, a transferência dos genes de resistência ocorre através de plasmídeos (que são pequenas moléculas circulares de DNA), havendo necessariamente, o contato entre as células bacterianas. Certos plasmídeos possuem genes responsáveis pela síntese de enzimas que destroem um antibiótico antes que ele destrua a bactéria. São os chamados plasmídeos R (de resistência aos antibióticos). Eles também possuem genes que permitem sua passagem de uma bactéria para outra (fator F) [17]. Quando dois ou mais tipos de plasmídeos R estão presentes em uma mesma bactéria, os genes de um deles podem passar para outro por recombinação gênica: conjugação, transformação e transdução. Esse mecanismo faz com que surjam plasmídeos R portadores de diversos genes para resistência a diferentes antibióticos [17].

Na transdução ocorre a transferência dos genes de resistência por intermédio de um vírus (bacteriófago). Neste processo, a capa do fago protege o DNA da ação do ambiente de modo que a transdução, diferentemente da transformação, não é afetada por nucleases no ambiente. A habilidade de um fago de mediar a transdução está relacionada com o ciclo de vida do fago [18].

Na transformação ocorre a transferência dos genes de resistência da célula doadora para a receptora sem contato entre as células. Neste processo biológico, é inserido um vetor recombinante ou não em uma bactéria, os quais contêm os genes de resistência. A bactéria é transformada por ação mecânica (eletroporação) ou formação de poros na membrana (Cloreto de cálcio) [18].

Na transposição os genes determinantes de resistência podem transferir-se de um plasmídeo a outro, para o cromossomo ou para um bacteriófago. O elemento responsável pela transferência é o transposon [17]. Descobriu-se em 1974 que grande parte dos genes de resistência considerados plasmidiais ou cromossômicos estão localizados sobre transposons e apresentam as propriedades de disseminação rápida dentro da célula ou entre célula [17].

Os transposons são segmentos de DNA com grande mobilidade, codificam a enzima transposase - responsável por sua transferência para outros segmentos de DNA. São promíscuos, ou seja, criam variações invadindo diversos sítios do DNA hospedeiro, mas às vezes exageram, produzindo mutações letais [17].

Outra possibilidade é a impermeabilidade à droga, este mecanismo é desenvolvido por muitas bactérias Gram negativas que são resistentes à penicilina G por serem impermeáveis à droga, ou por apresentarem alterações em proteínas de ligação à penicilina. No caso das sulfonamidas, o microrganismo pode também apresentar uma menor permeabilidade à droga.

A inativação também é um importante mecanismo no qual muitas drogas são inativadas por enzimas codificadas pelos microrganismos. Por exemplo, a penicilinase (β -lactamases) é uma enzima que cliva o anel β -lactâmico inativando a droga. Outras drogas podem ser inativadas em decorrência de modificações introduzidas pelo microrganismo, tais como a adição de grupamentos químicos. Assim, muitos microrganismos são capazes de promover a fosforilação ou acetilação de antibióticos [17].

A alteração do sítio de ligação do Antibiótico (alvo) acontece quando os antibióticos ligam-se a sítios específicos na bactéria. Se esse sítio for alterado, o antibiótico não pode efetivar a ligação e torna-se ineficiente contra o microorganismo. Essa alteração é físico-química, diminui a atividade da droga pelo sítio e faz com que haja perda da atividade antimicrobiana^[17]. Como exemplo pode-se citar o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, e o *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina.

Outro mecanismo importante é o bombeamento para o meio externo através do efluxo da droga. Neste a célula expulsa ativamente os antibióticos para fora, contribuindo para uma concentração inadequada da droga e conseqüentemente, ação não efetiva. Como exemplo, pode-se citar a resistência as tetraciclina, em bactérias entéricas.

Outro aspecto que vem sendo cada vez mais levado em consideração refere-se à ocorrência dos biofilmes e sua importância na terapêutica antimicrobiana, pois o conhecimento sobre a ocorrência de biofilmes microbianos em nosso organismo levou a uma quebra do paradigma de tratamento das doenças infecciosas. Certamente, para que os antibióticos possam ser empregados de forma mais eficaz, será necessário um maior conhecimento acerca dos biofilmes formados naturalmente em nosso organismo. Pois, somente a partir da elucidação da

ecologia dos biofilmes naturais do homem, teremos maiores chances de tratar de forma adequada às várias doenças infecciosas [17].

Bactérias Multirresistentes - Cocos Gram-Positivos

O Gênero *Enterococcus* é representado por nove espécies, sendo as duas espécies principais e que causam a maioria das infecções: *E. faecalis* (mais frequente no Brasil 90%) e *E. faecium* com 5% a 10%. São de natureza saprófita e habitam o solo, os alimentos, trato gastrointestinal, trato geniturinário, crescem em soluções salinas e em detergentes, e na coloração do gram, são gram positivos aeróbicos e facultativo anaeróbico. Segundo Neuman, 1998 e Noskin, 1995, os *enterococcus* podem sobreviver até 07 dias em superfícies. São naturalmente resistentes a vários antimicrobianos e, em diversas situações clínicas, os pacientes com infecção necessitam de dois antimicrobianos para o tratamento [19].

A prevalência de *Enterococcus sp.* resistentes à vancomicina (VRE) é emergente em hospitais ao redor do mundo, e as unidades que mais frequentemente apresentam pacientes infectados/colonizados por ERV são as unidades de transplante, unidades oncológicas e principalmente em UTIs. No Brasil alguns estudos prospectivos em UTIs brasileiras mostram taxas entre 14 e 25% de colonização retal, em geral em pacientes com uso prévio de antibióticos (vancomicina) e com história de longa permanência hospitalar [19].

Surtos de infecções hospitalares já ocorreram em diversos hospitais brasileiros - principalmente causados por *E. faecalis*, que frequentemente, são sensíveis à ampicilina e estreptomicina [19].

O *Staphylococcus aureus* é um agente causador de infecções de corrente sanguínea - relacionada a cateteres e infecções de pele e partes moles - mas é também um dos agentes mais frequentes de pneumonias associadas à ventilação mecânica. O *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (MRSA), embora não seja mais patogênico que os isolados sensíveis a oxacilina, pode causar grandes e dispendiosas infecções epidêmicas, de difícil tratamento e controle. MRSA é o termo utilizado como referência a *S. aureus* com resistência intrínseca a meticilina, oxacilina, cefalosporinas, imipenem e aos aminoglicosídeos [19].

Bacilos Gram-Negativos

Os bacilos gram-negativos são o principal problema em UTIs brasileiras, em função das altas taxas de resistência de antimicrobianos de última geração disponíveis. Podemos classificar os bacilos Gram-negativos multirresistentes em dois grandes grupos. Os antimicrobianos que agem em parede celular - como penicilina, ampicilina e glicoptídeos - são bacteriostáticos e alteram a permeabilidade da parede celular, permitindo a ação de medicamentos que atuam na síntese de proteínas - como os aminoglicosídeos [19].

Bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose

São agentes de quase todas as infecções adquiridas na UTI - em particular, infecções do trato respiratório. São representados, principalmente, por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter sp.* Sua sobrevivência em água e outros ambientes com requisição de nutrientes favorecem sua presença no trato respiratório - por colonizarem coleções de água relacionadas ao aparato de ventilação mecânica. As *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacea* são também bactérias não-fermentadoras de glicose, embora sua importância como agentes etiológicos de infecções em UTI seja menor - são mais importantes em infecções nas unidades de hemodiálise e de imunodeprimidos. *S. maltophilia* são naturalmente resistentes aos carbapenems, mas podem ser sensíveis à quinolonas, sulfas, aminoglicosídeos e ticarcilina/clavunato. Muitas UTIs brasileiras convivem atualmente com cepas de pseudomonas e acinetobacter resistentes a todos os antimicrobianos disponíveis, representando um alto custo no tratamento dos pacientes infectados [19].

Os principais mecanismos de resistência estão relacionados à produção de enzimas - em particular as beta-lactamases, que conferem resistência à cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro. Um sub-grupo particular de beta-lactamases, as metalo-beta-lactamases, produzidas principalmente por pseudomonas e acinetobacter conferem resistência aos carbapenems (imipenem e meropenem), os quais constituem as principais armas para o tratamento de Gram-negativos multirresistentes [19].

Outros mecanismos de resistência estão associados à perda de porinas da parede bacteriana, mecanismo de efluxo a partir do ambiente intracelular e modificação do sítio de ligação dos antibióticos. Felizmente, as taxas de resistência à polimixina são muito baixas (<5%)

- único antimicrobiano disponível para esta situação. Os problemas relacionados ao uso de polimixina estão na toxicidade (nefrotoxicidade, principalmente), no pouco conhecimento sobre aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e na pouca disponibilidade do medicamento no mercado brasileiro [19].

Bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae)

Estão envolvidos em quase todas as infecções adquiridas em UTI, particularmente infecções respiratórias e urinárias. São relatadas em muitos hospitais taxas de resistência elevada à quinolonas, beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, em geral, por produção de beta-lactamases. Os principais agentes deste grupo são: *Enterobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.* e outros [19].

Têm particular importância os agentes que produzem beta-lactamases de espectro ampliado ESBL, principalmente *Klebsiella sp* e *E.coli* - 40% a 50% e 10%, respectivamente - em cepas isoladas de hospitais brasileiros. Quando da produção destas enzimas, muitas vezes apenas os carbapenemos permanecem como alternativa terapêutica eficaz [19]. A relação das bactérias multirresistentes e antibiogramas podem ser visto na tabela 1 [20].

Tabela 1 - Bactérias Multirresistentes e Antibiogramas [20].

BACTÉRIA	ANTIBIOGRAMA
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> R à oxacilina
Estafilococos Resistentes a Vancomicina (VISA / VRSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> R ou I á vancomicina
Enterococos Resistentes a Vancomicina (VRE)	<i>Enterococcus faecium</i> e, menos frequentemente, <i>E. faecalis</i> R à vancomicina
ESBL (beta-lactamases de espectro estendido)	<i>Eschericia coli</i> e <i>Klebsiella spp.</i> (e outras BGN) “ESBL”
Enterobactérias produtoras de Carbapenemase	<i>Klebsiella spp.</i> (KPC) e outras <i>Enterobacteriaceae</i> R à imipenem e/ou meropenem
BGN hiperprodutoras de betalactamases AmpC	<i>Citrobacter</i> ; <i>Enterobacter</i> ; <i>Serratia marcescens</i> ; <i>Providencia stuartii</i> ; <i>Proteus vulgaris</i> ; e outras BGN produtoras de beta-lactamases AmpC plasmidial
Acinetobacter pan-resistente	<i>Acinetobacter spp.</i> R a imipenem/meropenem
Pseudomonas pan-resistente	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R à imipenem/meropenem e a outros antibacterianos, exceto polimixinas.
Bactérias naturalmente multirresistentes	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> e <i>Burkholderia cepacia</i>

Agentes Antimicrobianos

Agentes antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de microrganismos. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte das bactérias, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano [3-5]. Nos últimos anos houve um crescente aumento do número de microrganismos resistentes a diversos tipos de drogas. Com forte impacto em causas de infecções bacterianas multirresistentes a partir dos anos de 2000, para bactérias gram-positivas, em especial estafilococos aureus foi desenvolvido uma nova classe, a oxalazidonona (2002), como uma promissora droga no combate à infecções originadas por bactérias gram-positivas multirresistentes [19].

Oxalazidononas

Conhecidas como a “primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a alcançar o mercado em várias décadas” [6], as oxalazidononas apresentam novo mecanismo de ação sobre a síntese proteica bacteriana: Inibição da ligação do N-formilmetionil-RNA_t ao ribossomo 70S [19].

Linezolida

É um antimicrobiano sintético, pertencente às oxazolidinonas, uma nova família de antimicrobianos, que apresenta superioridade à vancomicina. Atua na síntese proteica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, interrompendo o processo de translocação e possui ação bacteriostática [7-9].

Por apresentar atividade significativa contra bactérias Gram-positivas multirresistentes possui grande importância no tratamento de MRSA e VRE, porém não apresenta ação frente a Gram-negativos resistentes [7-9, 11-13].

Pode ser administrada por via venosa ou oral, onde possui biodisponibilidade de 100%, a dose recomendada é de 600mg a cada 12 horas. É metabolizada no fígado, contudo, não apresenta interações com a citocromo P450, sendo que alcança concentrações elevadas nos pulmões, ossos, músculos, líquido cefalorraquidiano e pele. Os efeitos adversos são cefaleia, diarreia, insônia, constipação e vertigem, além de efeitos hematológicos como trombocitopenia,

especialmente em tratamentos prolongados, sendo reversível com a suspensão do fármaco [7-9, 21-24].

Baixos índices de resistência foram observados podendo estar associadas a mutações no RNA ribossomal, no entanto, sugere-se a realização de testes de suscetibilidade a esse antimicrobiano antes do início da antibioticoterapia [7,9,25,26].

Isolados de *S. aureus* exibindo resistência à Linezolida tem sido selecionados *in vitro*, entretanto ainda é um fenômeno raro na clínica. Muitos dos casos registrados de infecções causadas por MRSA resistente a linezolida têm sido associados com órgãos profundos, presença de corpo estranho, surtos nosocomiais e/ou terapia prolongada com Linezolida (usualmente mais que três semanas) [14].

O mecanismo de resistência a Linezolida mais comum entre isolados de MRSA é a presença de substituição de nucleotídeos específicos no RNA ribossomal 73. O número de genes mutados depende da dose e duração da exposição à Linezolida e está relacionado com o nível de resistência à Linezolida. Mutações associadas com proteínas ribossomais também afetam a atividade da Linezolida. Recentemente descobriu-se que uma RNA metiltransferase, denominada Cfr, é a causa de um novo fenótipo de resistência à fenicóis e clindamicina, o qual também confere resistência a oxazolidinonas) [14].

Recentemente foi demonstrado uma nova oxazolidinona ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one) que atua através da inibição da síntese de proteínas e possui de largo espectro, incluindo cepas resistentes a Linezolida [15].

Em julho de 2012, a tedizolid tinha completado um ensaio clínico de fase III. Logo após foi executado um segundo ensaio clínico. Ambos os ensaios compararam uma terapia medicamentosa de seis dias de tedizolid a uma concentração de 200 mg uma vez por dia, comparado com a atividade medicamentosa da linezolida a uma concentração de 600 mg duas vezes ao dia [27]. Os dados foram publicados com a utilização do tedizolid [28]. Assim, o Tedizolid foi aprovado pela FDA em 20 de junho de 2014 para o tratamento de infecções cutâneas por *S. aureus* resistentes à meticilina. Pode ser tomado oralmente e dada via injeção IV [29].

CONCLUSÃO

Após uma breve revisão sobre a utilização da Linezolida na terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes, concluímos de forma específica:

Apesar de existir uma caracterização geral dos microrganismos multirresistentes, são incorporadas particularidades aos mesmos, que resultam em diferentes classes, podendo ainda ser combatidos por específicas distintas classes de antibióticos, como o caso da Linezolida, para bactérias gram-positivas, multirresistentes;

A Linezolida atua na síntese proteica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, interrompendo o processo de translocação e possui ação bacteriostática. Possui uma boa tolerância medicamentosa, baixos efeitos colaterais e um amplo espectro de ação, sendo principalmente utilizado contra bactérias gram-positivas multirresistentes;

A utilização da Linezolida em terapias medicamentos permitiu a seleção de cepas resistentes à droga;

Contudo, de maneira geral a presente revisão nos permite concluir que os mecanismos do processo de seleção natural e variações gênicas, assim como o comportamento humano quanto à utilização dos antibioticoterapia, permitiu até aqui a seleção de cepas multirresistentes associadas com infecções hospitalares, o mesmo ocorreu com a Linezolida, e embora, recentemente tenha sido descrito uma nova droga capaz de combater cepas resistentes à Linezolida, ficamos com uma indagação. Até onde poderemos acompanhar esta “corrida” de sobrevivência?

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 MUÑOZ BELLIDO, J. L. Problematic bacteria. Rev Esp Quimioter. vol. 21, n.1, p. 2-6, 2008.
- 2 LEVY S.B.; MARSHALL B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. vol.10, n.1, p. 122-129, 2004.
- 3 WALSH, C. Antibiotics: actions origins resistance. Washington: SM Press, 2003, 345p.
- 4 TORTORA, G. R.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia. 8a ed, Artmed: Porto Alegre, 2005, 964p.
- 5 MADIGAN, M.T. *et al.*. Microbiologia de Brock. Artmed: Porto Alegre, 2010, 1160p.
- 6 ZURENKO, G.E, *et al.*. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. Curr Opin Pharmacol. vol. 1, n.5, p. 470-476, 2001.
- 7 CAIERÃO, J. *et al.*. Novos antimicrobianos: realidade e perspectivas. News Lab. vol.66, s/n, p.80-90, 2004.

- 8 GAITE F.B. *et al.*. Nuevas opciones terapêuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Esp Quimioterx.* vol.21, n.1, p. 9-13, 2008.
- 9 QUEIROZ, G.M.; SILVA, L.M.; PIETRO, R.C.L.R.; SALGADO, H.R.N. Microbial multi-resistance and available therapeutic options. *Rev Bras Clin Med.* vol.10, n.2, p.132-138, 2012.
- 10 KHARE, M.; KEADY, D. Antimicrobial therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother.* vol.4, n.2, p.165-177, 2003.
- 11 POTOSKI, B.A.; MANGINO, J.E.; GOFF, D.A. Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratory. *Emerging Infect Dis.* vol.8, n.12, p.1519-1520, 2002.
- 12 LOPES, C.C.G.O.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of a stability-indicative agar diffusion assay to determine the potency of linezolid in tablets in the presence of photodegradation products. *Talanta.* vol.82, n.3, p.918-922, 2010.
- 13 FUNG, H.B.; KIRSCHENCAUM, H.L.; OJOFEITIMI, B.O. Linezolid: na oxazolidinone antimicrobial agente. *Clin Ther.* vol.23, n.3, p.356-391, 2001.
- 14 NANNINI, E.; MURRAY, B.E.; ARIAS, C.A. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol.* vol.10, n.5, p.516-521, 2010.
- 15 LIVERMORE, D.M.; MUSHTAQ, S.; WARNER, M.; WOODFORD, N. Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci. *J Antimicrob Chemother.* vol.63, n.4, p.713-715, 2009.
- 16 RUBIO, C.C.; TOMÁS, G.J.; GÓMEZ, L.C.R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. In: GÓMEZ, J.; GOBERNADO, M. (Ed.) *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos.* Madrid: Ergón. p. 27-38, 2006.
- 17 NUNES, J.F. Mecanismos de resistência aos antibióticos. 2010. 50p. Trabalho de conclusão de curso. (Especialização em Patologia Clínica em Oncologia). Inca. Rio de Janeiro, 2010.
- 18 FERREIRA J. G. Técnicas de engenharia genética para produção de transgênicos. *Revista Saúde e ambiente.* vol. 4, n. 2, p. 1-5, 2010.
- 19 DE MELO, D.R. *et al.* (ANVISA) Investigação e controle de bactérias multirresistentes.v.1, p. 8-14. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude>, acesso em: 14/06/2014.
- 20 ALVES, I.A. *et al.* Isolamento de bactérias multirresistentes coletadas dos espêculos utilizados em coletas de exames citopatológicos em postos de saúde da rede pública de um município de médio porte no Rio Grande do Sul. *Revista de Iniciação Científica da ULBRA.* s/v, n.10, p. 1, 2012.
- 21 GEE, T. *et al.* Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother.* vol.45, n.6, p.1843-1846, 2001.
- 22 PALADINO, J.A. Linezolid: na oxazolidinone antibiobacterial agente. *Am J Health Syst Pharm.* vol.59, n.24, p.2413-2425, 2002.
- 23 STALKER, D.J.; JUNGBLUTH, G.L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* vol.42, n.13, p.1129-1140, 2003.
- 24 GERSON, S.L. *et al.* Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* vol.46, n.8, p.2723-2726, 2002.
- 25 MARSHALL, S.H. *et al.* Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* vol.46, n.10, p.3334-3336, 2002.
- 26 PRYSTOWSKY, J. *et al.* Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* vol.45, n.7, p.2154-2156, 2001.

REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR

Revista Eletrônica Saúde Multidisciplinar da Faculdade Morgana Potrich – Vol. IV
ISSN 2318 – 3780

27 Clinical Trial Governamnet, C.T.G. 2012. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/>
Acesso em: 13/06/2014.

28 SEEKING ALPHA TRIUS Therapeutics: New MRSA Treatment Could Bring Billions In Revenues. Disponível em: <http://seekingalpha.com/article/1245551-trius-therapeutics-new-mrsa-treatment-could-bring-billions-in-revenues>. Acesso em: 16/04/2014

29 WEISMAN, ROBERT, 2014. FDA approves new Cubist antibiotic. Disponível em: <http://www.bostonglobe.com/business/2014/06/20/fda-approves-new-cubist>. Acesso em: 23/07/2014.