

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
MEIRIANE LOPES DA COSTA**

**USO DE LINEZOLIDA NA TERAPIA MEDICAMENTOSA CONTRA
BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES**

**SÃO JOSE DO RIO PRETO-SP
2014**

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
MEIRIANE LOPES DA COSTA**

**USO DE LINEZOLIDA NA TERAPIA MEDICAMENTOSA CONTRA
BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES**

Trabalho de conclusão de curso para fins de exigência do curso de Microbiologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia – AC&T.

Orientadora: Ms. Camila Botelho Miguel

**SÃO JOSE DO RIO PRETO-SP
2014**

RESUMO

Após o surgimento e a descrição de um elemento com a capacidade de combater a disseminação bacteriana, assim como processos infecciosos oriundos de bactérias, não se contava com a magnífica seleção natural de microrganismos procariotos, altamente arcaicos do ponto de vista do surgimento das espécies no planeta. Essa capacidade fez com que iniciasse uma corrida a sobrevivência entre a inter-relação das espécies, bacterianas e humanas. Com a evolução técnica-científica o homem foi capaz de sintetizar fabulosas descobertas antibacterianas, no entanto, mecanismos de evolução gênica possibilitaram o surgimento de bactérias multirresistentes, principalmente no meio hospitalar. Atualmente é conhecida uma diversidade de classes bacterianas multirresistentes com potencial à infecção ao homem, incluindo gram-positivas e gram-negativas. Alguns destes frequentes ao ambiente hospitalar e com grande capacidade de adaptação a novas drogas, como os *S. aureus* e *Enterococcus spp*, atualmente descritas cepas resistentes à oxacilina e vancomicina, até então consideradas drogas de escolha para microrganismos multirresistentes. Uma nova classe foi descrita como sendo reportada a ser superior em relação à vancomicina, a oxazolidinona, primeira a ser liberada como terapia medicamentosa para infecção foi 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. A Linezolida atua na síntese proteica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, interrompendo o processo de translocação e possui ação bacteriostática. Em 2002, após a liberação do uso da Linezolida como tratamento aos processos infecciosos contra bactérias gram-positivas (não possui atividade contra bactérias gram-negativas multirresistentes), foi comumente utilizado em todo mundo. Da mesma forma, a pressão da seleção natural sobressaiu com registos 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 uma segunda droga pertencente à família da oxazolidinona, a tedizolid com uma atividade anti-cepas resistentes ao Linezolida. Contudo podemos concluir que além do processo de seleção natural e variações gênicas, o comportamento humano quanto à utilização dos antibióticos, pois aumenta a seleção de microrganismos resistentes, incluindo a Linezolida. E por fim, fica uma lacuna para se compreender até onde irá esta “corrida?”.

Palavras-chave: Bactéria Multirresistente; Linezolida; Antibiótico

ABSTRACT

After the appearance and the description of an element with the ability to combat bacterial dissemination, as well as infectious processes originating from bacteria, not expected with the magnificent natural selection of prokaryotic microorganisms, highly archaic, in terms of the appearance of the species in planet. 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 fabulous antibacterial discovered, however, development mechanisms of gene enabled the emergence of multidrug-resistant bacteria, particularly in hospitals. It is currently known a variety of classes with potential multiresistant bacterial infection to humans, including gram-positive and gram-negative bacteria. Some of this frequent the hospital environment and great adaptability to new drugs, with *S. aureus* and *Enterococcus spp*, currently described strains resistant to oxacillin and vancomycin, consider drugs of choice for multidrug-resistant microorganisms. A new class has been described as being reported to be superior compared to vancomycin, oxazolidinone, the first to be released as drug therapy for infection was 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. Linezolid acts on protein synthesis by binding to the 50S subunit of the ribosome, disrupting the translocation process and has bacteriostatic action. In 2002, after the liberation of the use of linezolid as treatment for infectious processes against gram-positive bacteria (does not have activity against multiresistant gram-negative) 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 a second drug belonging to the family of oxazolidinone, the tedizolid with an anti-linezolid-resistant strains activity. However we can conclude that the addition to natural selection and genetic variation process, human behavior regarding the use of antibiotics, it increases the selection of resistant microorganisms, including linezolid. And finally, is a gap in understanding how far will this "race?".

Keywords: Multiresistant bacteria; Linezolid; Antibiotic.

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	5
2.0 OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo Geral	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3.0 MÉTODO.....	8
3.1 Prospecção de Informações	8
4.0 DESENVOLVIMENTO.....	9
4.1 Resistência Bacteriana	9
4.2 Bactérias Multirresistentes	14
4.2.1. Cocos Gram-Positivos	14
4.2.1.1 <i>Enterococcus spp</i>	14
4.2.1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	15
4.2.1.3 Bacilos Gram-Negativos	15
4.2.1.4 Bacilos Gram-negativos não-fermentadores de glicose	15
4.2.1.5 Bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae)	16
4.3 Agentes Antimicrobianos	18
4.4 Oxalazidononas	18
4.4.1 Linezolida.....	18
4.5 Perspectivas.....	20
5.0 CONCLUSÃO.....	21
6.0 REFERÊNCIAS.....	22

1.0 INTRODUÇÃO

Bactérias multirresistentes podem ser genericamente definidas como aquelas que não são susceptíveis aos antibióticos de primeira escolha na prática clínica (MUNÕZ, 2008). A resistência microbiana é um acometimento biológico natural (seleção natural), o uso inadequado dos antibióticos pode ser uma das principais causas deste processo (LEVY *et al.*, 2004).

A forma de se conter a disseminação destes agentes é feita através de agentes antimicrobianos, que 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 (WALSH, 2003; TORTORA *et al.*, 2005; MADIGAN *et al.*, 2009). 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 multirresistente a partir dos anos de 2000, para bactérias gram-positivas, em especial a estafilococos aureus foi desenvolvido uma nova classe a oxalazidonona (2002), 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” (ZURENKO *et al.*, 2001), 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 às oxazolidinonas que é reportada como 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 (CAIERÃO *et al.*, 2004; GAITE *et al.*, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2012).

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 (CAIERÃO *et*

al., 2004, GAITE *et al.*, 2008; KHARE & KEADY, 2003; POTOSKI *et al.*, 2002; LOPES & SALGADAO, 2010, FUNG *et al.*, 2001, QUEIROZ *et al.*, 2012).

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 associado com órgãos profundos, presença de corpo estranho, surtos nosocomiais e/ou terapia prolongada com Linezolida (usualmente mais que três semanas (NANNINI *et al.*, 2010).

O mecanismo de resistência a Linezolida mais comum entre isolados de MRSA é a presença de substituição de nucleotídeos específicos no RNA ribossomal 73S. 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.

Em resposta as cepas resistentes 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 através da inibição da síntese de proteínas e possui de largo espectro, incluindo cepas resistentes a Linezolida (LIVERMORE *et al.*, 2009).

Contudo existe uma importância proeminente em se compreender a terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes atribuído à primeira oxazolidinona.

2.0 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Abordar os principais aspectos da utilização do fármaco Linezolida na terapia medicamentosa contra bactérias multirresistentes.

2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar de forma geral os microrganismos multirresistentes;
- Descrever as características farmacológicas do Linezolida;
- Definir a relação do fármaco Linezolida na terapia medicamentosa.

3.0 MÉTODO

3.1 Prospecção de Informações

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.

4.0 DESENVOLVIMENTO

4.1 Resistência Bacteriana

Bactérias multirresistentes podem ser genericamente definidas como aquelas que não são susceptíveis aos antibióticos de primeira escolha na prática clínica (MUNÓZ, 2008). A resistência microbiana é um acometimento biológico natural (seleção natural), o uso inadequado dos antibióticos pode ser uma das principais causas deste processo (LEVY *et al.*, 2004).

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 (RUBIO CALVO *et al.*, 2006).

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 nesta criação de novas cepas. O potencial de transferência de genes de resistência de uma cepa para outra através do deslocamento de fragmentos de DNA.

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 (TORTORA *et al.*, 2005).

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 (NUNES, 2010).

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: plasmídios, transposons e até bacteriófagos. Estes últimos destroem as bactérias hospedeiras, mas podem carregar e espalhar genes bacterianos (NUNES, 2010).

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 (NUNES, 2010).

A resistência aos antimicrobianos pode ser de dois tipos: Natural ou Intrínseca: ausência da estrutura, ou via metabólica alvo. É uma característica natural de determinados grupos de bactérias, sendo espécie ou gênero específica e delimita o espectro de atividade dos antimicrobianos (NUNES, 2010). 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 (NUNES, 2010):

- **Mutação**: Cromossômicas, a emergência da resistência ocorre à medida que as bactérias se replicam. Durante o processo de replicação podem ocorrer erros que modifica 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 e as mutações 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.

- **Transferência de DNA:** A transferência pode ocorrer por:

a) **Conjugação:** É a transferência dos genes de resistência através de plasmídios, havendo necessariamente, contato entre as células bacterianas.

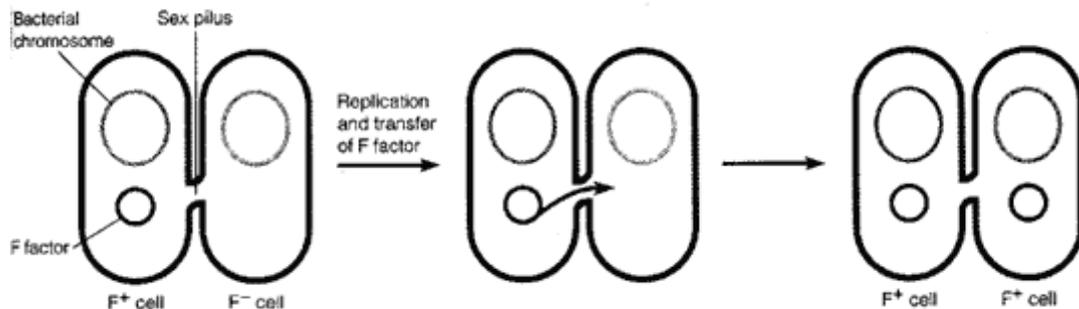


Figura 1: Conjugação através de plasmídeos

Além do DNA cromossômico, as células bacterianas podem conter pequenas moléculas circulares de DNA denominadas plasmídios. Certos plasmídios possuem genes responsáveis pela síntese de enzimas que destroem um antibiótico antes que ele destrua a bactéria. São os chamados plasmídios R (de resistência aos antibióticos). Eles também possuem genes que permitem sua passagem de uma bactéria para outra (fator F) (NUNES, 2010).

Quando dois ou mais tipos de plasmídios 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 plasmídios R portadores de diversos genes para resistência a diferentes antibióticos.

Os plasmídios podem estar integrados no cromossomo, sendo capazes de transferir genes cromossômicos. Muitos são promíscuos, isto é, passam o gene de resistência para espécies não aparentadas geneticamente (NUNES, 2010).

b) Transdução: A transferência dos genes de resistência é realizada por intermédio de um vírus.

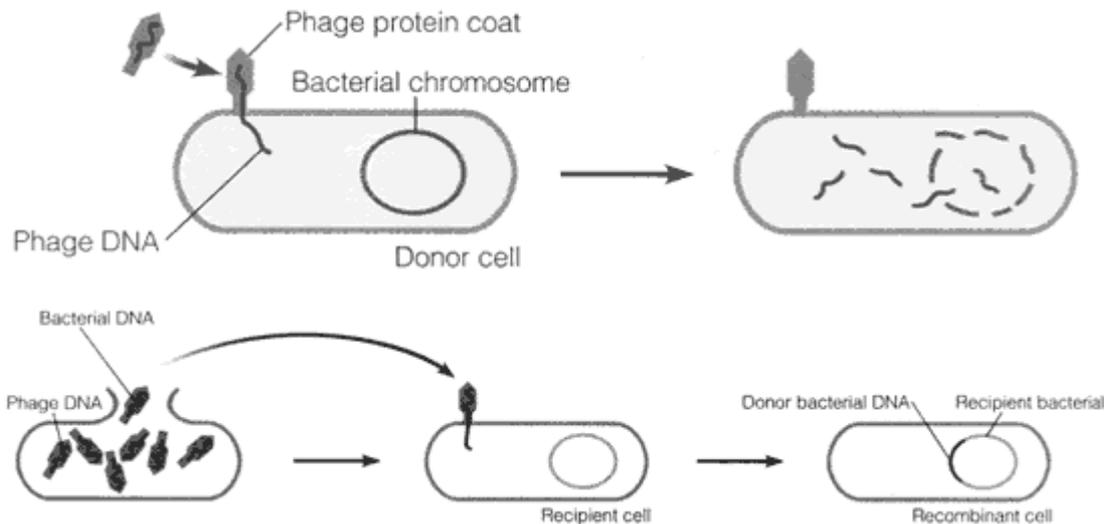


Figura 2: Transdução a partir de um bacteriófago (vírus).

c) Transformação: Transferência dos genes de resistência da célula doadora para a receptora sem contato entre as células

d) Transposição: 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.

Descobriu-se em 1974 que grande parte dos genes de resistência considerados plasmidiais ou cromossômicos estão localizados sobre transposons e apresentam as propriedades destes: disseminação rápida dentro da célula ou entre células.

Os transposons são segmentos de DNA com grande mobilidade, eles codificam a enzima transposase - responsável por sua transferência para outros segmentos de DNA. Eles são promíscuos: criam as variações invadindo diversos sítios do DNA hospedeiro, mas às vezes exageram, produzindo mutações letais.

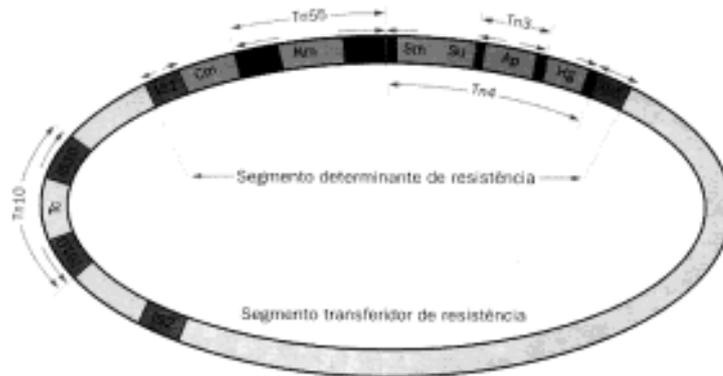


Figura 3: Figura esquemática da transposição de genes

Impermeabilidade à droga: Muitas bactérias Gram negativas 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.

Inativação: 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.

Alteração do sítio de ligação do Antibiótico (alvo): 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 (NUNES, 2010).

Exemplos: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina.

Bombeamento para o meio externo - Efluxo da droga: É a propriedade de expulsar ativamente os antibióticos para fora da célula, contribuindo para uma concentração inadequada da droga e conseqüentemente, ação não efetiva. Exemplo: No caso da resistência as tetraciclina, em bactérias entéricas.

Biofilmes: Mais recentemente, 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 (NUNES, 2010).

4.2 Bactérias Multirresistentes

Os dados abaixo são dados publicados pela ANVISA (Agência Nacional De Vigilância Sanitária) (DE MELO *et al.*, 2007).

4.2.1. Cocos Gram-Positivos

4.2.1.1 *Enterococcus spp*

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 a 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.

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.

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

4.2.1.2 *Staphylococcus aureus*

Agente que causa principalmente 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.

4.2.1.3 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.

4.2.1.4 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.

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.

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.

4.2.1.5 Bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (Família Enterobacteriaceae)

Estão envolvidos em quase todas as infecções adquiridas em UTI, particularmente infecções respiratórias e infecções 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.

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 carbapenems permanecem como alternativa terapêutica eficaz.

A relação das bactérias multirresistentes e antibiogramas podem ser visto na tabela 1 (ALVES *et al.*, 2012).

Tabela 1 Bactérias Multirresistentes e Antibiogramas (ALVES *et al.*, 2012)

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>

4.3 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 (WALSH, 2003; TORTORA *et al.*, 2005; MADIGAN *et al.*, 2009). 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 multirresistente a partir dos anos de 2000, para bactérias gram-positivas, em especial a estafilococos aureus foi desenvolvido uma nova classe a oxalazidonona (2002), como uma promissora droga no combate à infecções originadas por bactérias gram-positivas multirresistentes.

4.4 Oxalazidononas

Saudadas como a “primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a alcançar o mercado em várias décadas” (ZURENKO *et al.*, 2001), as oxalazidononas apresentam novo mecanismo de ação sobre a síntese proteica bacteriana: Inibição da ligação do N-formilmietionil-RNAt ao ribossomo 70S.

4.4.1 Linezolid

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 (CAIERÃO *et al.*, 2004; GAITE *et al.*, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2012).

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 (CAIERÃO *et al.*, 2004, GAITE *et al.*, 2008; KHARES & KEADY, 2003; POTOSKI *et al.*, 2002; LOPES & SALGADAO, 2010, FUNG *et al.*, 2001, QUEIROZ *et al.*, 2012).

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 (CAIERÃO *et al.*, 2004; GAITE *et al.*, 2008; QUEIROZ *et al.*, 2012; GEE *et al.*, 2001; PALADINO, 2002; STALKER & JUNGBLUTH, 2003; GERSON *et al.*, 2002).

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 (CAIERÃO *et al.*, 2004; QUEIROZ *et al.*, 2012; KHARES & KEADY, 2003; PRYSTOWSKY *et al.*, 2001; MARSHALL *et al.*, 2002).

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 (NANNINI *et al.*, 2010).

O mecanismo de resistência a Linezolida mais comum entre isolados de MRSA é a presença de substituição de nucleotídeos específicos no RNA ribossomal⁷³. 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.

4.5 Perspectivas

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 (LIVERMORE *et al.*, 2009).

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 linezolína a uma concentração de 600 mg duas vezes ao dia (CTG, 2012). Os dados foram publicados com exeto a utilização do tedizolid (SEEKINGALPHA, 2014). Assim, o Tedizolid foi aprovado pela FDA em 20 de junho de 2014 para o tratamento de infecções cutâneas por *S. aureus* resistentes à metilina. Pode ser tomado oralmente e dada via injeção IV (WEISMAN , 2014).

5.0 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 a Linezolida, ficamos com uma indagação. Até onde poderemos acompanhar esta “corrida” de sobrevivência?

6.0 REFERÊNCIAS

- ALVES IA, OLIVEIRA MEA, OLIVEIRA VA, ROCHA DB, GOMES DAV. Isolamento de bactérias multirresistentes coletadas dos espéculos 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 - nº10/2012.
- CAIERÃO J, ANTUNES AG, STEFENS M, et al. Novos antimicrobianos: realidade e perspectivas. News Lab. 66:80-90, 2004.
- CTG, 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/> Acessado em: 13/06/2014.
- DE MELO DR, HENRIQUES CMP, LOPES FFP et al. (ANVISA) Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude>, acessado em 14/06/2014.
- FUNG HB, KIRSCHENCAUM HL, OJOFEITIMI BO. Linezolid: na oxazolidinone antimicrobial agente. Clin Ther. 23(3):356-391, 2001.
- GAITE FB, SÁENZ AJ, VIDAL MV, et al. Nuevas opciones terapêuticas para el tratamiento de las bactérias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. Rev Esp Quimioterx. 21(1):9-13, 2008.
- GEE T, ELLIS R, MARSHALL G, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. Antimicrob Agents Chemother. 45(6):1843-1846, 2001.
- GERSON SL, KAPLAN SL, BRUSS JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother. 46(8):2723-2726, 2002.
- KHARE M, KEADY D. Antimicrobial therapy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Expert Opin Pharmacother.4(2):165-177, 2003.
- LEVY SB, MARSHALL B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. 10:S122-S129, 2004.
- LIVERMORE DM, MUSHTAQ S, WARNER M, WOODFORD N. Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci. J Antimicrob Chemother. 63(4):713-715, 2009

- LOPES CCGO, SALGADO HRN. 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*. 82(3):918-922, 2010.
- MADIGAN, MT et al. *Microbiologia de Brock*. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- MARSHALL SH, DONSKEY CJ, HUTTON-THOMAS R, et al. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 46(10):3334-3336, 2002.
- MUÑOZ BELLIDO, J. L. Problematic bacteria. *Rev Esp Quimioter*. 21(1):2-6, 2008.
- NANNINI E, MURRAY BE, ARIAS CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol*. 10(5):516-521, 2010.
- NEUMAN K, et al. Transmission of vancomycin-resistant enterococcus among family members: a case study; *J Community Health Nurs*. 15(1):9-20, 1998.
- NOSKIN GA. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 16(10):577-581, 1995.
- NUNES JF. Mecanismos de resistencia aos antibióticos. Trabalho de conclusão de curso. Especialização em Patologia Clínica em Oncologia. Inca. 2010. Disponível em: <http://www.ebah.com.br>, acessado em: 20/07/2014.
- PALADINO JA. Linezolid: na oxazolidinone antibiocrical agente. *Am J Health Syst Pharm*. 59(24):2413-2425, 2002.
- POTOSKI BA, MANGINO JE, GOFF DA. Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratory. *Emerging Infect Dis*. 8(12):1519-1520, 2002.
- PRYSTOWSKY J, SIDDIQUI F, CHOSAY J, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 45(7):2154-2156, 2001.

- QUEIROZ GM, SILVA LM, PIETRO RCLR, SALGADO HRN. Microbial multi-resistance and available therapeutic options. *Rev Bras Clin Med. São Paulo.* 10(2):132-138, 2012.
- RUBIO CALVO C, GIL TOMÁS J, GÓMEZ LUS CENTELLES 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.
- SEEKINGALPHA TRIUS Therapeutics: New MRSA Treatment Could Bring Billions In Revenues. <http://seekingalpha.com/article/1245551-trius-therapeutics-new-mrsa-treatment-could-bring-billions-in-revenues>. Acessado em: 16/04/2014.
- STALKER DJ, JUNGBLUTH GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 42(13):1129-1140, 2003.
- TORTORA, G. R.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia.* Editora Artmed, 8ªed, cap. 6-7, 2005
- WALSH, C. *Antibiotics: actions origins resistance.* Washington: SM Press, 2003.
- WEISMAN, ROBERT (June 20, 2014). "FDA approves new Cubist antibiotic". Disponível em: <http://www.bostonglobe.com/business/2014/06/20/fda-approves-new-cubist-> acessado em: 23/07/2014.
- ZURENKO GE, GIBSON JK, SHINABARGER DL, *et al.* Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol.* 1:470-476, 2001.