

Vanessa Sofia Ferreira Lopes

## Factores de Risco no Desenvolvimento de Trombocitopenia Durante o Tratamento com Linezolid

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e pela Doutora Marília João Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Vanessa Sofia Ferreira Lopes

# Factores de Risco no Desenvolvimento de Trombocitopenia Durante o Tratamento com Linezolida

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e pela Doutora Marília João Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Por decisão pessoal da autora, a dissertação não segue o novo Acordo Ortográfico.



“O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflecte.”

Aristóteles



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco, minha orientadora, pelo dinamismo, disponibilidade e dedicação com que sempre me acolheu e orientou. Por todas as orientações e apoio na realização deste projecto.

À Doutora Marília João Rocha, minha orientadora, pela disponibilidade e ajuda na recolha de dados, pelo rigor científico e por todo o conhecimento e saber que me transmitiu.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, pela receptividade demonstrada a este projecto e pelo apoio prestado no tratamento de dados.

Aos meus pais e restante família, pelo apoio incondicional e dedicação, por acreditarem em mim e incentivarem as minhas escolhas.

A todos, o meu obrigada!



## **Resumo**

### **Introdução**

A linezolida é o primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas comercializado, lançado no mercado no ano 2000. Não obstante sua excelente eficácia contra bactérias de Gram-positivo multirresistentes, a utilização deste antibiótico tem sido associada a efeitos colaterais a nível hematológico, como é o caso da trombocitopenia.

### **Objectivo**

Identificar factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida.

### **Métodos**

Análise retrospectiva dos doentes internados no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, durante o ano de 2014 e 2015 e que receberam tratamento com linezolida por um período de tempo igual ou superior a sete dias. Indivíduos adultos tratados com linezolida 600 mg duas vezes ao dia com testes laboratoriais completos disponíveis foram incluídos. Doentes internados no serviço de hematologia, ou com doenças hematológicas ou que tenham recibo transfusões sanguíneas no decorrer do tratamento foram excluídos. Esta análise consistiu numa recolha de dados feita através de um suporte informático que permitiu acesso aos processos electrónicos dos doentes e a recolha dados demográficos, do plano terapêutico de cada doente e aceder individualmente a alguns dados clínicos e de análises efectuadas. Posteriormente, foi realizada uma análise estatística descritiva e aplicada uma análise multivariada.

### **Resultados**

Dos 1 033 doentes tratados com linezolida, foram analisados 315 que cumpriam os critérios de inclusão. A média de idades da amostra em estudo foi de  $69,5 \pm 14,5$  anos, 68,3% destes eram do sexo masculino e a média da duração do tratamento foi de 14,8 dias (DP=10,1). Depois do tratamento com linezolida, a contagem de plaquetas diminuiu em média 18,6% (DP= 41%). A percentagem de trombocitopenia encontrada neste estudo foi de 47,9%. Dentro dos doentes que desenvolveram trombocitopenia, 49% sofreram uma redução no valor de plaquetas superior a 50% (grave) e 51% sofreram uma diminuição compreendida entre 25 e 50% (leve). Após uma análise multivariada a contagem basal de plaquetas (OR=1,004; 95%IC: 1,002-1,006) e a duração do tratamento (OR=1,047; 95%IC:

1,017-1,077) foram os únicos preditores de redução leve de plaquetas. No caso da trombocitopenia grave, a análise multivariada demonstrou que a *clearance* de creatinina (OR =0,988; 95%IC: 0,980-0,996), a contagem de plaquetas basal (OR=1,003; 95%IC: 1,001-1,005) e a duração do tratamento (OR=1,033; 95%IC: 1,008-1,059) são factores preditores da trombocitopenia.

## **Conclusões**

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a trombocitopenia induzida pela linezolida está associada à insuficiência renal e ao valor basal de plaquetas, mas principalmente à duração do tratamento com linezolida.

## **Palavras-chave**

Duração da terapêutica; efeito adverso; factores de risco; insuficiência renal; linezolida; trombocitopenia.

## **Abstract**

### **Introduction**

Linezolid is the first oxazolidinone antibiotic of the class commercialized released market in 2000. Despite its great efficacy against multidrug-resistant Gram-positive bacteria, the use of antibiotics has been associated with hematologic side effect level, such as thrombocytopenia.

### **Aims**

Identify risk factors in the development of thrombocytopenia during treatment with linezolid.

### **Methods**

Retrospective analysis of patients admitted in Hospital of the University of Coimbra, during 2014 and 2015, and that received treatment with linezolid for a period  $\geq 7$  days. Adult subjects treated with linezolid 600 mg twice daily with full available laboratory tests are included. Patients admitted to the hematology service, or with hematologic diseases or that have received blood transfusions during treatment were excluded. This analysis consisted of a data collection done by the computer support which allowed access to the electronic data of patients and collecting demographic data, the therapeutic plan of each patient and enter the some clinical data and testing. Subsequently, a descriptive statistical analysis was performed and applied a multivariate analysis.

### **Results**

From the 1,033 patients treated with linezolid, 315 were analyzed which included the inclusion criteria. The average population's age in the study was 69.5 years, 68.3% of them were male and the mean duration of treatment was 14.8 days (SD=10.1). After treatment with linezolid, the platelet count decreased on average 18.6% (SD=41%). The percentage of thrombocytopenia in this study was 47.9%, within the patients who developed thrombocytopenia experienced a 49% reduction in the amount of platelet  $> 50\%$  and 51% experienced a decrease of between 25% - 50%. After a multivariate analysis the initial platelet count (OR=1.004, 95%CI: 1.002 to 1.006) and the duration of treatment (OR= 1.047, 95%CI: 1.017 to 1.077) were the only predictors of mild reduction of platelets (reduced 25-50% from baseline). In the case of severe thrombocytopenia (reduction  $> 50\%$  from baseline) multivariate analysis showed that creatinine clearance (OR=0.988; 95%CI:

0.980 to 0.996), the initial platelet count (OR=1.003; 95%CI: 1.001 to 1.005) and the duration of treatment (OR=1.033, 95%CI: 1.008 to 1.059) are predictive factors of thrombocytopenia.

## **Conclusions**

The results of this study suggest that linezolid-induced thrombocytopenia is associated with kidney failure, the initial value of platelets, but mainly the duration of treatment with linezolid.

## **Key words**

Adverse effect; duration of therapy; linezolid; renal insufficiency; risk factors; thrombocytopenia.

# Índice

Índice.....	xiii
Lista de Abreviaturas.....	xv
Índice de Figuras.....	xvii
Índice de Tabelas.....	xviii
Preâmbulo.....	xix
I Introdução.....	1
I.1 Epidemiologia das infecções causadas por bactérias de Gram-positivo.....	1
I.2 Oxalidínonas.....	3
I.3 Linezolid.....	5
I.3.1 Espectro de acção.....	5
I.3.2 Indicações terapêuticas.....	6
I.3.2.1 Pneumonias.....	7
I.3.2.2 Infecções complicadas da pele e tecidos moles.....	11
I.3.3 Resistência bacteriana.....	13
I.3.4 Esquema posológico.....	14
I.3.5 Farmacocinética.....	16
I.3.5.1 Absorção.....	16
I.3.5.2 Distribuição.....	17
I.3.5.3 Metabolismo.....	18
I.3.5.4 Excreção.....	19
I.3.6 Factores capazes de alterar a farmacocinética.....	19
I.3.6.1 Idade.....	20
I.3.6.2 Sexo.....	20
I.3.6.3 Peso.....	21
I.3.6.4 Alterações da função renal.....	22
I.3.6.5 Alterações da função hepática.....	23
I.3.7 Reacções adversas.....	23
I.3.7.1 Neuropatia.....	25
I.3.7.2 Alterações hepáticas e outros desvios na bioquímica sérica.....	25
I.3.7.3 Acidose láctica.....	26
I.3.7.4 Efeitos hematológicos.....	27
I.4 Factores de risco no desenvolvimento de discrasias sanguíneas.....	31
2 Objectivos.....	35

2.1 Objectivo Geral .....	35
2.2 Objectivos Específicos.....	35
3 Material e Métodos.....	37
3.1 Desenho do estudo .....	37
3.1.1 Tipo de estudo .....	37
3.1.2 Local do estudo .....	37
3.1.3 Período do estudo .....	38
3.2 Selecção da amostra .....	38
3.3 Recolha de dados.....	39
3.4 Tratamento dos dados.....	41
4. Resultados.....	43
4.1 Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo .....	44
4.2 Caracterização clínica dos doentes em estudo .....	46
4.3 Análise para a identificação dos preditores do desenvolvimento de trombocitopenia .....	56
4.3.1 Trombocitopenia leve (redução de 25%).....	56
4.3.2 Trombocitopenia grave (redução de 50%) .....	57
5. Discussão .....	59
6. Conclusão .....	73
7. Referências Bibliográficas .....	75

## Lista de Abreviaturas

**ALT** – Alanina-aminotransferase

**AST** – Aspartato-aminotransferase

**ATS/IDSA** – *American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America*

**AUC** – Área sob a Curva

**CLcr** – *Clearance* da creatinina

**C<sub>máx</sub>** – Concentração Máxima

**C<sub>min</sub>** – Concentração Mínima

**E. faecalis** – *Enterococcus faecalis*

**E. faecium** – *Enterococcus faecium*

**ELF** – *Epithelial Lining Fluid* (Fluido de Revestimento Epitelial)

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**HCAP** – *Health Care - Associated Pneumonia* (Pneumonia Associada aos Cuidados de Saúde)

**HUC** – Hospitais da Universidade de Coimbra

**INR** – *International Normalized Ratio* (Razão Normalizada Internacional)

**IV** – Intravenoso

**MIC** – *Minimum Inhibitory Concentration* (Concentração Mínima Inibitória)

**MRSA** – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina)

**MSSA** – *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* Sensíveis à Meticilina)

**PAC** – Pneumonia Adquirida na Comunidade

**PCR** – Proteína C Reactiva

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**S. aureus** – *Staphylococcus aureus*

**SGICM** – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular

**TON** – *Toxic Optic Neuropathy* (Neuropatia Tóxica Óptica)

**VAP** – *Ventilator Associated Pneumonia* (Pneumonia Associada ao Ventilador)

**VRE** – *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (*Enterococcus* Resistentes à Vancomicina)

**VREF** – *Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium* (*Enterococcus faecium* Resistentes à Vancomicina)

**WHO** – *World Health Organization*

## Índice de Figuras

**Figura II** - Proporção de MRSA isolados de bacterémias no ano de 2007.

**Figura I2** - Metabolismo da linezolida.

**Figura R1** - Distribuição dos doentes em estudo por idade.

**Figura R2** - Distribuição dos doentes em estudo por idade e sexo.

**Figura R3** - Diagrama de extremos e quartis da distribuição das idades dos doentes em estudo.

**Figura R4** - Co-morbilidades apresentadas pelos doentes em estudo.

**Figura R5** - Distribuição dos microorganismos causadores da infecção nos doentes em estudo.

**Figura R6** - Diagrama de extremos e quartis do período de internamento dos doentes em estudo.

**Figura R7** - Diagrama de extremos e quartis da duração do tratamento.

**Figura R8** - Distribuição dos doentes por desfecho clínico.

**Figura R9** - Distribuição dos doentes por via de administração da linezolida.

**Figura R10** - Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos valores de *clearance* de creatinina antes do início do tratamento.

**Figura R11** - Regressão linear da *clearance* de creatinina em função da idade e do sexo.

**Figura R12** - Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos valores de plaquetas antes do início do tratamento.

**Figura R13** - Diagrama de extremos e quartis da diminuição percentual média das plaquetas após o tratamento com linezolida.

**Figura R14** - Diagrama de extremos e quartis da diminuição percentual média de plaquetas após o tratamento com linezolida por sexo.

## Índice de Tabelas

**Tabela MI** - Classificação da função renal no estudo.

**Tabela RI** - Caracterização da amostra admitida no estudo.

**Tabela R2** - Distribuição dos doentes por serviços de internamento.

**Tabela R3** - Diagnósticos dos doentes em estudo.

**Tabela R4** - Evolução dos marcadores de infecção.

**Tabela R5** - Classificação da amostra em estudo quando à função renal.

**Tabela R6** - Características da amostra em estudo de acordo com a classificação da função renal.

**Tabela R7** - Evolução dos valores de hemoglobina.

**Tabela R8** - Percentagem de doentes que desenvolveram trombocitopenia.

**Tabela R9** - Características dos doentes nos grupos com trombocitopenia ou sem trombocitopenia.

**Tabela R10** - Análise multivariada na trombocitopenia leve.

**Tabela R11** - Análise multivariada na trombocitopenia grave.

**Tabela DI** - Estudos que investigam os factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolid.

## Preâmbulo

A descoberta da antibioterapia, na primeira metade do século XX, representou um avanço médico significativo com grande impacto a nível da saúde pública. Doenças que eram, até então, intratáveis e que acarretavam uma enorme morbilidade e mortalidade, tornaram-se tratáveis e toda a carga associada às doenças infecciosas foi amplamente reduzida (STEIN *et al.*, 2010).

Apesar da diminuição drástica da mortalidade verificada, os *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) continuam a ser agentes patogénicos extremamente virulentos e uma das principais causas de morte associada a infecções nosocomiais. Em particular, os *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina (MRSA), que constituem uma causa importante de pneumonia nosocomial e bacterémia. O programa de vigilância antimicrobiana mundial SENTRY revela taxas preocupantes de cerca de 54% de MRSA entre os isolados clínicos de *S. aureus* em Portugal (DIEKEMA *et al.*, 2001).

Os MRSA surgiram em 1960 como consequência do uso difundido da penicilina. Mais tarde, e como resultado desta ampla utilização, os glicopeptídeos tornaram-se a principal arma terapêutica no tratamento de infecções por MRSA, o que contribuiu para a selecção dos *Enterococcus* Resistentes à Vancomicina (VRE) e dos *Enterococcus faecium* Resistentes à Vancomicina (VREF), no início dos anos 1990. Recentemente, em 2002, foram isolados os primeiros *S. aureus* Resistentes à Vancomicina (PEA *et al.*, 2007).

Apesar da percentagem de bactérias multirresistentes responsáveis por infecções nosocomiais variar amplamente de acordo com a distribuição geográfica, são frequentemente observados níveis elevados de resistências (PEA *et al.*, 2007). As alternativas para controlar as infecções por bactérias de Gram-positivo multirresistentes tornam-se, então, cada vez mais escassas e passam por glicopeptídeos como a vancomicina e a teicoplanina. Novas opções de tratamento foram desenvolvidas posteriormente, onde a linezolida e a daptomicina são os mais recentes fármacos antibacterianos aprovados para o tratamento deste tipo de infecções (WHO, 2014). Hoje em dia existem alguns antibióticos recém-desenvolvidos que exibem uma boa actividade anti-MRSA, tais como, lipoglicopeptídeos derivados da vancomicina ou teicoplanina (telavancina e dalbavancina) e novas cefalosporinas (ceftobiprole e ceftarolina). Pouco se sabe sobre o desenvolvimento de resistência destas moléculas uma vez que a sua utilização clínica tem sido muito limitada até agora (MONACO *et al.*, 2016).

Tendo em consideração esta conjuntura, as oxazolidinonas, que constituem uma nova classe de antimicrobianos sintéticos, vêm dar resposta a uma necessidade cada vez mais eminente: a busca de novos agentes antimicrobianos. A linezolida é o primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas comercializado (DIEKEMA *et al.*, 2001), tendo sido aprovado pela primeira vez nos Estados Unidos a 18 de abril do ano 2000 (RUBINSTEIN *et al.*, 2009). Desde então foi comercializado em mais de 60 países (TSUJI *et al.*, 2013). Em Portugal, o pedido de autorização de introdução no mercado foi aprovado a 18 de julho de 2001 para as formas farmacêuticas comprimidos revestidos por película (600 mg), solução para perfusão (600 mg/300 mL) e granulado para suspensão oral (20 mg/mL), sob o nome de Zyvoxid<sup>®</sup> (RCM Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001).

Apesar da boa tolerabilidade apresentada pela linezolida, alterações hematológicas, tais como trombocitopenia, anemia e leucopenia são eventos adversos relatados decorrentes do uso deste antibiótico. Factores de risco no desenvolvimento destas discrasias durante o tratamento estão descritos na literatura e incluem condições de base como insuficiência renal, doença hepática crónica, duração do tratamento ( $\geq 14$  dias), tipo de infecção (infecção do tracto respiratório), valor basal de plaquetas baixo, uso prévio de vancomicina e um índice de massa corporal baixo, entre outros (FURUAKA *et al.*, 2014; MATSUMOTO *et al.*, 2014).

Atendendo a tudo o que foi referido, o objectivo do presente estudo foi analisar uma amostra de doentes do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra e verificar se a idade, o sexo, a função renal, a duração do tratamento e o valor basal de plaquetas constituem factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia no decorrer do tratamento com linezolida. Deste modo será possível associar o surgimento de trombocitopenia a alguns factores de risco e alertar os clínicos para a necessidade de monitorização de perto destas populações, contribuindo assim para uma melhor gestão do risco deste antibiótico.

# I Introdução

## I.1 Epidemiologia das infecções causadas por bactérias de Gram-positivo

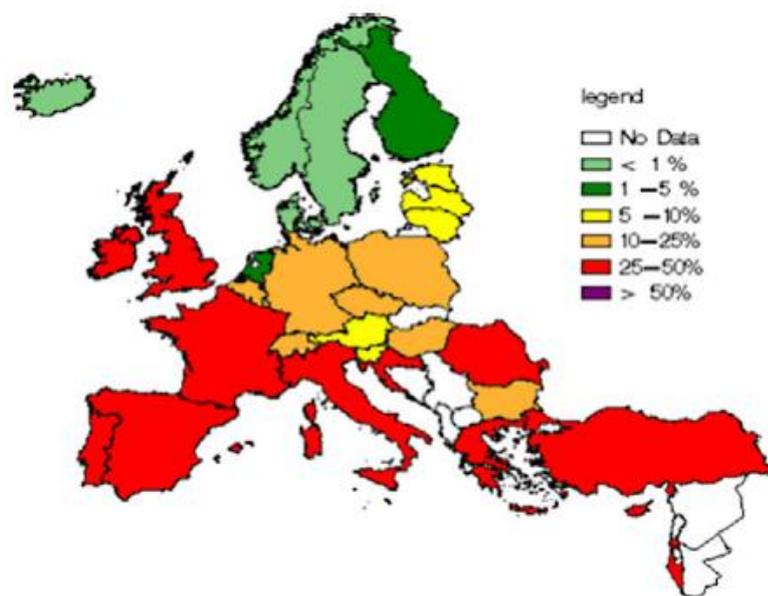
As bactérias de Gram-positivo têm demonstrado, ao longo do tempo, uma notável capacidade de desenvolver resistência aos agentes antimicrobianos (DIEKEMA *et al.*, 2001). As infecções causadas por bactérias de Gram-positivo multirresistentes representam um enorme problema de saúde pública, não só em termos de morbidade e mortalidade, mas também em termos de aumento de despesas e implementação de medidas de controlo da infecção (LIVERMORE *et al.*, 2009; MONACO *et al.*, 2016).

Os *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), os *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e os *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina têm forçado os médicos a procurar tratamentos alternativos para doentes com infecções graves causadas por bactérias de Gram-positivo (DIEKEMA *et al.*, 2001).

A prevalência de MRSA aumentou acentuadamente em muitos países nas últimas duas décadas, culminando em grandes esforços universais de controlo de infecção. No Reino Unido, a proporção de MRSA entre todos os casos de bacterémia por *S. aureus* aumentou acentuadamente na década de 1990, atingindo um pico de 40-45% nos anos de 2001-2005, embora tenha caído drasticamente para 36% em 2007, após implementação de estratégias estabelecidas pelo governo do Reino Unido. Noutros lugares da Europa Ocidental e Sul da Europa, as percentagens de MRSA são superiores a 25%, com percentagens de cerca de 50% relatadas em 2007 na Grécia, Chipre, Malta e Portugal. Os MRSA permanecem muito menos prevalentes (<2%) nos Países Baixos e Escandinávia, o que reflecte o sucesso da implementação de medidas rigorosas de controlo de infecção (Figura II) (LIVERMORE *et al.*, 2009).

Os MRSA colocam novos desafios e ameaças para além do meio hospitalar, com o surgimento de MRSA adquiridos na comunidade. Estes agentes patogénicos estão associados a infecções em doentes sem história recente (e, em alguns casos, sem qualquer histórico) de admissão hospitalar e sem os factores de risco clássicos para infecção por MRSA (como, por exemplo, residência em lar de idosos). Os MRSA adquiridos na comunidade tornaram-se

mais prevalentes nos Estados Unidos mas continuam a ser raros na Europa e na Ásia (LIVERMORE *et al.*, 2009; MONACO *et al.*, 2016).



**Figura II** - Proporção de MRSA isolados de bacterémias no ano de 2007 (LIVERMORE *et al.*, 2009).

Relativamente aos *Enterococcus*, na maioria dos países da Europa a prevalência da resistência aos aminoglicosídeos é elevada tanto para *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) como para *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) isolados de bacterémias, sendo superior a 25% em vários países e excedendo 50% noutros. Durante o ano de 2006, verificou-se a prevalência de elevados níveis de resistência à gentamicina entre *Enterococcus* isolados de bacterémias no Reino Unido e na Irlanda (30,9% *E. faecium* e 47,9% *E. faecalis*). Ainda assim, a prevalência de estirpes resistentes aos glicopeptídeos foi inferior à resistência verificada para a gentamicina na Europa. No mesmo ano, a prevalência da resistência à vancomicina no Reino Unido e na Irlanda foi 32,1% para *E. faecium* e 2,8% para *E. faecalis*. Percentagens semelhantes foram descritas em países como Chipre, Alemanha, Grécia, Itália, Portugal e Israel. Os Estados Unidos têm prevalências muito mais elevadas de *Enterococcus* resistentes aos glicopeptídeos do que qualquer lugar na Europa (LIVERMORE *et al.*, 2009).

As maiores percentagens de resistência de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina isolados de bacterémias no ano de 2007 foram verificadas em França (4,2%), Chipre (6,7%), Israel (7,3%), Polónia (9,5%), Turquia (10,8%) e Roménia (23,1%) (LIVERMORE *et al.*, 2009).

Os *S. aureus* adquirem facilmente resistências aos antibióticos e os MRSA são caracteristicamente multirresistentes. Ainda assim, a resistência à vancomicina, que é um dos principais antibióticos anti-MRSA é rara, apesar do aumento cada vez maior dos valores da concentração mínima inibitória (MIC) destas bactérias, o que significa uma diminuição cada vez maior da susceptibilidade ao antibiótico. A resistência aos antibióticos, recentemente introduzidos, como a linezolida e daptomicina, começou a emergir. No entanto, estes permanecem substancialmente activos contra a grande maioria dos MSSA e MRSA (MONACO *et al.*, 2016).

Para o futuro fica a necessidade eminente de maximizar a eficácia dos métodos de intervenção para reduzir as percentagens elevadas de resistências verificadas. A emergência da resistência aos antibióticos é inevitável, mas devemos lutar para diminuir o seu impacto e prolongar a eficácia dos agentes disponíveis (LIVERMORE *et al.*, 2009).

## 1.2 Oxalidinonas

As oxazolidinonas são compostos sintéticos inibidores da monoaminoxidase conhecidos, desde os finais dos anos 50 do século XX, como sendo eficazes no tratamento da depressão, apesar de nunca terem sido comercializadas como tal (SENNEVILLE *et al.*, 2004). As suas propriedades antimicrobianas apenas foram descobertas no final da década de 80 por cientistas da E. I. Du Pont de Nemours & Company. No entanto, devido aos seus efeitos tóxicos em animais, estas nunca chegaram a ser comercializadas (DIEKEMA *et al.*, 2001). Ainda assim, estes compostos revelaram uma série de atributos promissores, tais como:

- (i) um mecanismo de acção único que envolvia a inibição da síntese de proteínas numa fase muito precoce e a ausência de resistência cruzada com outros agentes antimicrobianos;
- (ii) um espectro de actividade que incluía uma série de espécies bacterianas importantes;
- (iii) uma boa biodisponibilidade oral e parentérica e actividade em modelos animais com infecção humana;
- (iv) a possibilidade de optimização da relação estrutura-actividade / estrutura-toxicidade por serem uma classe totalmente sintética (ZURENKO *et al.*, 1996; NIWA *et al.*, 2014).

Mais tarde, em 1990, dois derivados – a eperezolida e a linezolida – foram desenvolvidos pela Upjohn (actualmente Pharmacia & Upjohn) (DIEKEMA *et al.*, 2001). Nos estudos pré-clínicos ambos os compostos foram similares em termos de segurança e actividade antimicrobiana. No entanto, na fase I de ensaios clínicos, a linezolida apresentou uma vantagem farmacocinética, por necessitar apenas de duas doses diárias contra três da eperezolida, pelo que apenas a linezolida foi lançada no mercado (BARBACHYN, 2003).

As oxazolidinonas têm um mecanismo de acção único para inibir a síntese de proteínas bacterianas na fase de iniciação da mesma. A linezolida e a eperezolida inibem selectivamente a síntese proteica bacteriana por ligação ao rRNA 23S bacteriano da subunidade 50S e, assim, impedirem a formação de um complexo de iniciação 70S funcional. O passo da síntese proteica bacteriana que é alvo destes compostos parece não ser reconhecido por outros agentes antibacterianos, uma vez que não há desenvolvimento de resistência cruzada de estirpes resistentes a outros antibióticos (DIEKEMA *et al.*, 2001; BRIER *et al.*, 2003).

Tal como acontece com a maioria dos agentes que inibem a síntese de proteínas, o efeito antibacteriano da linezolida é bacteriostático, conseguido através da inibição da produção de toxinas bacterianas (FURUAKA *et al.*, 2014). Contudo, o efeito bactericida foi demonstrado contra a maioria das estirpes de *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens* (DIEKEMA *et al.*, 2001; BRIER *et al.*, 2003). Estudos demonstraram que um efeito bacteriostático é conseguido em *Staphylococcus* e *Enterococcus*, mas um efeito bactericida é observado em *Streptococcus* (ZURENKO *et al.*, 1996).

Apesar da linezolida ser o único antibiótico da classe das oxazolidinonas comercializado, outras oxazolidinonas estão em investigação. Para além da eperezolida, que se comporta de forma semelhante à linezolida, a posizolida e novos derivados, como é o caso do fosfato de tedizolida, são futuros candidatos a novos antibióticos. Este último está actualmente em ensaios clínicos de fase III para infecções bacterianas agudas da pele. A radezolida também já completou dois ensaios clínicos de fase II, um para infecções da pele não complicadas e outro para pneumonia adquirida na comunidade. Estas investigações deixam em aberto a possibilidade do surgimento futuro de novas oxazolidinonas, com potencial para combaterem as elevadas resistências verificadas nos últimos anos (LONG *et al.*, 2011).

### **1.3 Linezolida**

A linezolida é o primeiro antibiótico da classe das oxazolidinonas comercializado (DIEKEMA *et al.*, 2001), tendo sido aprovado pela primeira vez nos Estados Unidos a 18 Abril do ano 2000 (FDA, 2001). Desde então, foi aprovado em mais de 60 países, incluindo Portugal, no ano 2001 (RCM Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001). Este agente antimicrobiano é o primeiro aprovado para o tratamento de infecções causadas por MRSA em mais de 40 anos (GOLD *et al.*, 2004).

As razões que estão na base do uso crescente da linezolida são essencialmente a sua eficácia, mesmo contra estirpes de bactérias resistentes aos glicopeptídeos (essencialmente vancomicina), e a sua elevada taxa de penetração nos tecidos, mesmo na presença de barreiras anatómicas intactas. Este último facto representa uma enorme vantagem farmacocinética sobre os glicopeptídeos no tratamento de infecções profundas, tais como pneumonias e infecções do sistema nervoso central (PEA *et al.*, 2010).

A experiência clínica actual mostra que este antibiótico é uma arma nova muito bem-vinda no combate às doenças infecciosas em resposta ao aumento da prevalência de agentes patogénicos de Gram-positivo multirresistentes (DIEKEMA *et al.*, 2001; RUBINSTEIN *et al.*, 2009). A juntar a isto verifica-se ainda uma aparente boa tolerabilidade e biodisponibilidade oral de praticamente 100%, o que torna atractiva a sua utilização, podendo levar a um uso descontrolado. Esta situação pode levar ao surgimento precoce de resistências que comprometerão as novas oxazolidinonas que possam surgir no futuro.

Por isso, é aconselhado o uso cuidadoso deste agente antimicrobiano apenas para infecções graves ou complicadas quando provocadas por bactérias de Gram-positivo multirresistentes. No caso de existirem outras opções eficazes para infecções do tracto respiratório adquiridas na comunidade e infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles o uso de linezolida deve ser controlado (DIEKEMA *et al.*, 2001).

#### **1.3.1 Espectro de acção**

A linezolida está indicada no tratamento de infecções causadas por bactérias de Gram-positivo-positivo. Tem actividade comprovada contra *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus* com MIC de 4 mg/L, 1 mg/L e 2 mg/L, respectivamente (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

Esta molécula é activa contra *S. aureus* sensíveis ou resistentes à meticilina (MSSA e MRSA, respectivamente) e inibe praticamente todas as estirpes com concentrações  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  (DIEKEMA *et al.*, 2001).

O espectro de actividade da linezolidina inclui ainda *S. aureus* sensíveis ou resistentes à vancomicina (MIC 1-2  $\mu\text{g/mL}$ ), *Staphylococcus coagulase-negativa*, incluindo estirpes resistentes à meticilina (MIC 0,5-1,4  $\mu\text{g/mL}$ ) e todos os *Streptococcus*, incluindo *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus* sensíveis ou resistentes à eritromicina. *Streptococcus pneumoniae* são inibidos com concentrações  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  e quase todas as estirpes de pneumococos sensíveis ou resistentes à penicilina com concentrações  $\leq 2$   $\mu\text{g/mL}$ . A actividade é ainda demonstrada em *Enterococcus* isolados, independentemente do padrão de resistência à vancomicina (MIC 0,5-4  $\mu\text{g/mL}$ ) (RUBINSTEIN *et al.*, 2001).

Embora tenha sido testada em menos estirpes, a linezolidina também inibe com concentrações  $\leq 4$   $\mu\text{g/mL}$  os *Bacillus spp*, *Corynebacterium spp*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leuconostoc spp*, *Pediococcus spp* e *Rhodococcus equi*. Para *Nocardia spp* a MIC é 2-8  $\mu\text{g/mL}$ . A linezolidina é ainda activa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, o complexo *Mycobacterium avium* e micobactérias de crescimento rápido (DIEKEMA *et al.*, 2001).

Poucos dados foram publicados sobre a actividade da linezolidina contra estirpes de bactérias anaeróbicas (DIEKEMA *et al.*, 2001).

A linezolidina é muito menos activa contra bactérias de Gram-negativo aeróbias devido à existência de bombas de efluxo que não permitem a acumulação do fármaco dentro da bactéria (LONG *et al.*, 2011). Ainda assim, foi descrita alguma actividade *in vitro* contra *Mycoplasma* e *Chlamydia spp*, mas são necessários mais estudos para investigar a sua actividade neste tipo de agentes patogénicos (DIEKEMA *et al.*, 2001).

### **1.3.2 Indicações terapêuticas**

A linezolidina é utilizada no tratamento de pneumonias (nosocomiais ou adquiridas na comunidade) e infecções complicadas da pele e tecidos moles, quando estas sejam provocadas ou haja suspeita de serem provocadas por bactérias de Gram-positivo (RCM Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001). Estudos adicionais demonstram ainda a eficácia da linezolidina em neutropenia febril de doentes com neoplasias, tuberculose, nocardiose e infecções

anaeróbias (BEHRA-MIELLET *et al.*, 2003; MOYLETT *et al.*, 2003; SMITH *et al.*, 2003; FORTUNE *et al.*, 2005).

O aumento dos MRSA tornou-se uma grande preocupação clínica nos últimos anos, não só em ambientes hospitalares mas também em ambientes comunitários. Estes agentes são responsáveis por infecções não complicadas e complicadas da pele e tecidos moles, bem como pneumonias e infecções com potencial risco de vida. A linezolida é muito utilizada no tratamento de infecções causadas por este tipo de agentes patogénicos multirresistentes (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

De um modo geral, as duas indicações clínicas principais são as pneumonias (nosocomial e adquirida na comunidade) e as infecções complicadas da pele e tecidos moles. Ainda assim, a linezolida pode ser utilizada no tratamento de outro tipo de infecções, desde que causadas por microorganismos do seu espectro de acção (RCM Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001).

### **1.3.2.1 Pneumonias**

A análise comparativa da taxa de mortalidade por Doenças Respiratórias na União Europeia entre 2007 e 2011 demonstra que Portugal apresenta a terceira maior taxa de mortalidade por doenças respiratórias, a seguir à Irlanda e ao Reino Unido. Esta posição é fundamentalmente devida à elevada mortalidade associada às pneumonias. Em 2011 a taxa padronizada de mortalidade por doenças do aparelho respiratório foi de 54,51% em comparação com 41,49% na União Europeia. Desde 2008 que se verifica um aumento dos internamentos principalmente por pneumonias bacterianas, sendo que, entre 2010 e 2011, 38,3% de todos os internamentos foram devidos a pneumonias (bacterianas ou virais) (BÁRBARA *et al.*, 2013).

Em maio de 2014 apenas dois antibióticos estavam aprovados pela FDA para o tratamento de pneumonias nosocomiais causadas por MRSA: a linezolida e a vancomicina (SHORR *et al.*, 2015). Orientações da *American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America* sugerem que a linezolida é o tratamento preferencial da pneumonia nosocomial por MRSA (ATS/IDSA, 2005).

Contudo, uma meta-análise onde se investigou a eficácia da linezolida em comparação com os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina para pneumonia nosocomial concluiu que os estudos clínicos randomizados não suportam a superioridade da linezolida sobre os

glicopeptídeos. Os autores recomendam que a decisão entre os dois antibacterianos para o tratamento empírico ou dirigido à pneumonia nosocomial por MRSA dependa da disponibilidade local, dos padrões de resistência a antibióticos e do custo, em detrimento das diferenças presumidas em eficácia (WALKEY *et al.*, 2011). Por outro lado, já em 2015 um outro estudo observacional verificou uma taxa de sucesso clínico mais elevada em doentes tratados com linezolida quando comparados com os tratados com vancomicina (SHORR *et al.*, 2015). Pode-se, pois, concluir que não se sabe ainda se existe uma superioridade real na eficácia da linezolida sobre os glicopeptídeos para o tratamento de pneumonias causadas por MRSA, sobretudo devido aos critérios de análise de cada estudo nem sempre serem comparáveis, e muitas vezes serem omissos.

#### **a) Pneumonia nosocomial**

A pneumonia nosocomial é uma pneumonia que, ocorrendo 48 horas ou mais após a entrada do indivíduo no hospital, não estava incubada no momento da admissão. Esta é a segunda infecção mais comum no meio hospitalar (sendo a primeira a infecção urinária), principalmente nas unidades de cuidados intensivos. Nestas unidades, a pneumonia nosocomial representa cerca de 25% de todas as infecções e é a causa de mais de 50% dos antibióticos prescritos. Ocorre principalmente em idosos, doentes cirúrgicos imunodeprimidos e indivíduos que recebem alimentação entérica por sonda nasogástrica (LUX *et al.*, 2014).

A incidência de pneumonia nosocomial é variável, dependendo da população estudada e dos critérios de diagnóstico. Admite-se um valor estimado entre 5 a 15 casos por 1 000 admissões hospitalares, desencadeando um aumento da duração do internamento (7 a 9 dias por doente) e uma mortalidade atribuível entre 33% e 50% (FROES *et al.*, 2007).

Esta doença é normalmente causada por bactérias e pode ser polimicrobiana. *Staphylococcus aureus*, especialmente MRSA e bacilos de Gram-negativo aeróbios, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter*, são as causas mais comuns de pneumonia nosocomial (LUX *et al.*, 2014).

A pneumonia causada por *S. aureus* é mais frequente em doentes com diabetes mellitus, traumatismo craniano e internados nos cuidados intensivos. Quando esta infecção é causada por MRSA, está associada a uma maior morbidade e à utilização de mais recursos

de saúde em comparação com a pneumonia causada por MSSA. Agentes virais ou fúngicos raramente estão na base da infecção em doentes imunocompetentes (LUX *et al.*, 2014).

Existem dois tipos diferentes de pneumonias adquiridas no meio hospitalar: a pneumonia associada ao ventilador e a pneumonia associada aos cuidados de saúde. Cada uma é caracterizada pelos seguintes aspetos:

- Pneumonia associada ao ventilador (VAP) – é uma pneumonia que ocorre 48 a 72 horas após a entubação endotraqueal. É um tipo grave de pneumonia e, devido à dificuldade no seu tratamento, o prognóstico é reservado (LUX *et al.*, 2014). Este tipo de pneumonia ocorre em 9 a 27% dos doentes ventilados e estima-se que represente aproximadamente 90% das pneumonias nosocomiais dos doentes internados em unidades de cuidados intensivos (FROES *et al.*, 2007).
- Pneumonia associada aos cuidados de saúde (PAC) – é uma pneumonia que se desenvolve em qualquer doente que cumpra um ou mais dos vários critérios:
  - Ter estado internado numa unidade de cuidados intensivos por dois ou mais dias nos 90 dias precedentes;
  - Residir numa instalação de cuidados continuados;
  - Ter recebido antibioterapia intravenosa, quimioterapia ou cuidados de tratamento de feridas nos 30 dias anteriores à infecção actual;
  - Ter frequentado um hospital ou clínica de hemodiálise (LUX *et al.*, 2014).

O tempo de aparecimento da pneumonia constitui uma importante variável epidemiológica e factor de risco para determinados microrganismos com consequências no prognóstico. Podem desenvolver-se pneumonias de aparecimento precoce ou pneumonias de aparecimento tardio. No primeiro caso, a infecção surge durante os primeiros 4 dias de hospitalização e, no segundo, após 5 dias ou mais de internamento. Os casos de pneumonia de aparecimento precoce apresentam melhor prognóstico e maior probabilidade de infecção por microrganismos sensíveis (FROES *et al.*, 2007).

A antibioterapia empírica precoce e eficaz da pneumonia adquirida no meio hospitalar é um passo crucial para se obter eficácia terapêutica. A evidência acumulada nos últimos anos sugere que determinados factores influenciam o sucesso do tratamento e o risco de mortalidade associado para os doentes. Entre estes factores encontra-se o atraso na administração do tratamento ou o uso inicial de fármacos para os quais os agentes patogénicos identificados são resistentes, em doses não adequadas. O tratamento

inadequado é um importante factor de risco para a mortalidade associada à infecção (STEIN *et al.*, 2010).

## **b) Pneumonia adquirida na comunidade**

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a infecção mais comum associada às taxas de maior mortalidade em todo o mundo. A epidemiologia da PAC varia conforme a localização geográfica, ambiente nos cuidados de saúde e população estudada (BROWN *et al.*, 2015). Vários estudos prospectivos, realizados em diferentes países, apontam para que a PAC tenha uma incidência anual compreendida entre 5 a 11 casos por 1 000 adultos (FROES *et al.*, 2003).

Em Portugal continental, entre 2000 e 2009, foram registados um total de 7 849 266 internamentos, dos quais 3,7% foram motivados por pneumonias adquiridas na comunidade. A proporção de internamentos aumenta com a idade, de 5,5% em pessoas com idade  $\geq 50$  anos para 13,8% em pessoas com idade  $\geq 85$  anos. Admite-se, assim, que a idade constitui um factor de risco para o desenvolvimento de PAC. Ainda assim, no período de 2000 a 2009, houve um aumento na taxa de internamentos em todas as faixas etárias (FROES *et al.*, 2013).

As bactérias que estão na base do desenvolvimento da PAC variam de acordo com a localização geográfica, mas pode-se afirmar que os *Streptococcus pneumoniae* são a causa mais comum. O *Haemophilus influenzae* é, muitas vezes, o segundo microrganismo mais prevalente, verificando-se um aumento da frequência em doentes com doença pulmonar crónica (FROES *et al.*, 2003). Admite-se que os microrganismos atípicos possam ser responsáveis por 15 a 35% das pneumonias. Destes, o *Mycoplasma pneumoniae*, a *Legionella pneumophila* e a *Chlamydia pneumoniae* têm vindo a assumir importância crescente. A importância dos microrganismos de Gram-negativo permanece indeterminada, embora alguns contextos epidemiológicos estejam associados a uma maior incidência (FROES *et al.*, 2003). As viroses respiratórias, que são muitas vezes identificadas nos doentes, podem causar uma pneumonia viral primária ou bacteriana secundária em consequência do ataque viral às defesas pulmonares (BROWN *et al.*, 2015).

Constatou-se, numa revisão de 46 estudos realizados em 11 países europeus, entre 1990 e 2007, que a mortalidade por PAC varia entre 4 e 48%. Essas diferenças de mortalidade entre as regiões e os estudos permanecem inexplicadas. Factores que influenciam a taxa de mortalidade incluem a etiologia microbiana, com aumento da

mortalidade no caso de organismos multirresistentes, e a escolha da antibioterapia. Além disso, a vacinação prévia (antigripal e antipneumocócica) está associada a uma redução da mortalidade (BROWN *et al.*, 2015). Se houver concordância antigénica entre as estirpes da vacina e a estirpe viral em circulação, a eficácia da vacina é de 70-100% em adultos saudáveis com idade inferior a 65 anos, diminuindo na infância, nos idosos e nos imunodeprimidos. A vacinação permite, só por si, nos idosos, uma redução significativa da ocorrência de pneumonia (53%), hospitalização (50%) e mortalidade (68%). Deste modo, a vacina antipneumocócica pode ter utilidade nas pessoas com risco acrescido de desenvolverem infecção pneumocócica e de apresentarem formas graves de doença ou complicações. Estão englobados nestes grupos de risco todos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, os adultos com menos de 65 anos de idade com determinadas condições médicas como doenças crónicas ou imunossupressão (FROES *et al.*, 2003).

### **1.3.2.2 Infecções complicadas da pele e tecidos moles**

A pele encontra-se naturalmente colonizada por uma flora microbiana, composta por uma variedade de espécies de estafilococos, corinebactérias, propionibactérias e leveduras, em quantidades que podem variar de algumas centenas a vários milhares por centímetro quadrado, nas áreas mais húmidas como as virilhas e as axilas. A flora normal pode actuar como um inibidor competitivo de microorganismos patogénicos. No entanto, fissuras na pele, tais como úlceras, queimaduras e feridas cirúrgicas ou traumáticas, podem permitir a colonização por uma ampla gama de bactérias (DRYDEN, 2010).

A infecção pode ser uni- ou polimicrobiana, ficar confinada às camadas mais superficiais da pele ou estender-se em profundidade aos tecidos moles adjacentes e à corrente sanguínea, com consequente septicémia e focos metastáticos à distância. Algumas infecções da pele e tecidos moles são superficiais e curam sem sequelas, enquanto outras são de uma gravidade extrema, com envolvimento de regiões mais profundas, tal como a fáscia muscular e o músculo, com extensas áreas de necrose e evolução rápida para choque séptico (DRYDEN, 2010).

O termo 'infecção da pele e tecidos moles complicada' foi introduzido em 1998 numa directiva da FDA para ajudar a indústria a desenvolver agentes antimicrobianos. A intenção da directiva foi gerar um guia para a indústria na concepção de ensaios clínicos de forma a dividir os diferentes tipos de infecções e facilitar a comparação entre grupos. As infecções da

pele e tecidos moles complicadas incluem uma panóplia de condições que envolvem desde pessoas saudáveis com infecções severas a doentes com infecções menos severas, mas com co-morbilidades que comprometem o sucesso clínico. É, por isso, um grupo clínico muito heterogéneo e com enorme variação na etiologia (DRYDEN, 2010).

A orientação da FDA refere que a categoria de infecções complicadas inclui infecções que envolvem a parte mais profunda do tecido mole, aquelas que exijam intervenção cirúrgica significativa – tais como úlceras, queimaduras infectadas e abscessos grandes – ou ainda um estado de doença subjacente significativo que complica a resposta ao tratamento. As infecções superficiais ou abscessos num local anatómico onde o risco de envolvimento patogénico anaeróbio ou de Gram-negativos é maior, tal como a área rectal, devem ser consideradas infecções complicadas.

Do mesmo modo, infecções da pele ou tecidos moles acompanhadas por sinais e sintomas de toxicidade sistémica, tais como febre, hipotermia, taquicardia e hipotensão, devem ser classificados como complicadas. A necessidade de admissão hospitalar para estabilização da condição clínica e prevenção da progressão da doença é, também, uma condição para a classificação da infecção como complicada (DRYDEN, 2010).

A maioria das infecções da pele e tecidos moles é causada por cocos de Gram-positivo, nomeadamente *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A. Organismos de Gram-negativo podem também infectar os tecidos, em particular nas regiões das nádegas e axilas. Bactérias anaeróbicas não estão, normalmente, presentes em casos de celulite, mas estão implicadas em situações de fascite necrozante em conjunto com *S. aureus* ou *Streptococcus* do grupo A (MISTRY, 2013).

Os MRSA são a causa mais comum de infecções da pele adquiridas na comunidade, de tal forma que cerca de 60-80% destas infecções por *Staphylococcus* nos Estados Unidos são motivadas por MRSA (STEIN *et al.*, 2010).

Um estudo que avaliou as principais causas das infecções da pele e tecidos moles mostrou que Portugal, entre todos os países europeus, teve a maior prevalência de infecções da pele e tecidos moles causadas por MRSA entre 1998 e 2004. Além disso, sendo um dos países com maior prevalência de MRSA em hospitais, Portugal é também o país europeu com maior prevalência de infecções da pele e tecidos moles motivadas por MRSA adquiridas na comunidade. A primeira caracterização feita em Portugal em pessoas atendidas em centros

de saúde revelou que a taxa destas infecções causadas por MRSA é alarmante ( $\approx 26\%$ ) (ESPADINHA, 2013).

Um dos aspectos mais cruciais no tratamento deste tipo de infecções é a avaliação clínica da gravidade da mesma. Em doentes que necessitem de terapia hospitalar, a vancomicina tem sido considerada a terapêutica padrão, sendo que a linezolida também é eficaz e constitui uma alternativa (STEIN *et al.*, 2010).

### **1.3.3 Resistência bacteriana**

A linezolida tem algumas características que lhe conferem vantagens no que diz respeito ao desenvolvimento de resistências. Entre essas características pode-se destacar a mais-valia de ser um agente totalmente sintético, o que diminui a probabilidade de resistência pré-existente. Por outro lado, há o facto do domínio V do rRNA 23S da subunidade ribossomal 50S ao qual se liga, ser codificado por genes presentes em múltiplas cópias, o que significa que, para que haja resistência, são necessárias múltiplas mutações em várias das cópias (GOLD *et al.*, 2004). É sabido que as bactérias desenvolvem resistência às oxazolidinonas através de um mecanismo de mutação que altera o alvo ribossomal do antimicrobiano. O número de genes mutantes de rRNA está associado com um aumento da MIC (DIEKEMA *et al.*, 2001; LONG *et al.*, 2011).

Neste sentido, diversos estudos *in vitro* demonstraram que a selecção de organismos de Gram-positivo mutantes resistentes à linezolida é difícil (DIEKEMA *et al.*, 2001; GOLD *et al.*, 2004). Os resultados de uma série de investigações laboratoriais iniciais sugerem que a resistência à linezolida pode ser lenta a surgir. Na realidade, durante os ensaios clínicos iniciais não foram observadas resistências em *Staphylococcus* ou *Streptococcus* (GOLD *et al.*, 2004).

Contudo, em 1999 foram registados os primeiros casos de VRE resistentes à linezolida, sendo que, após o isolamento destes, se verificou que várias cópias do gene rRNA 23S tinham uma mutação G2576T. O nível de resistência está directamente correlacionado com o número de cópias mutantes. Posteriormente, casos clínicos adicionais de *E. faecium* e *E. faecalis* resistentes à linezolida foram registados. Em julho de 2001 foram descritos os primeiros *Staphylococcus* resistentes à linezolida numa doente que recebeu linezolida para o tratamento de peritonite associada a diálise peritoneal. As análises das sequências de codificação do gene rRNA 23S revelaram, mais uma vez, a presença da mutação G2576T.

Mais tarde emergiram casos adicionais de isolados clínicos de *S. aureus* com resistência à linezolida. O segundo caso registado de um MRSA isolado resistente à linezolida ocorreu num doente em Inglaterra, que recebeu terapia com linezolida durante 21 dias para tratamento de um empiema. A mutação G2576T foi mais uma vez verificada neste isolado (GOLD *et al.*, 2004).

A prevalência da resistência à linezolida entre isolados clínicos de *S. aureus* permanece muito baixa. Um estudo incluindo isolados dos Estados Unidos da América revelou taxas de resistência abaixo de 0,2% nos anos de 2004 a 2012 (MENDES *et al.*, 2014<sup>a</sup>). Além disso, num programa de controlo realizado durante o mesmo período em isolados de *S. aureus* obtidos a partir de sangue, feridas e do tracto respiratório inferior, a percentagem de estirpes resistentes à linezolida manteve-se abaixo de 0,1% em países de 5 continentes (MENDES *et al.*, 2014<sup>b</sup>). Assim, a resistência à linezolida geralmente desenvolve-se em doentes que recebem tratamentos prolongados (ENDIMIANI *et al.*, 2011).

Até à data, todos os relatórios publicados que descrevem isolados clínicos resistentes à linezolida são caracterizados geneticamente por mutações dos genes de rRNA 23S. É provável que a resistência entre os cocos de Gram-positivo continue a surgir em doentes expostos ao fármaco, por isso o uso deste antibiótico deve ser racional. Não há evidência de que a combinação com outros fármacos previna o desenvolvimento de resistências (GOLD *et al.*, 2004).

### **1.3.4 Esquema posológico**

A dose de linezolida normalmente utilizada é de 600 mg duas vezes por dia. Atendendo a que a biodisponibilidade da linezolida é de aproximadamente 100%, não é necessário proceder a um ajuste de dose quando se passa da via intravenosa para a via oral ou ao contrário (STEIN *et al.*, 2010).

Os dados farmacocinéticos e as concentrações mínimas inibitórias para bactérias de Gram-positivo sugerem um regime de dose de 400 mg a cada 12 horas para infecções leves ou sem complicações e 600 mg a cada 12 horas para infecções graves, por via oral ou por via intravenosa. No caso das crianças, um regime posológico de 10 mg/kg duas vezes por dia é o indicado, com base nos dados de ensaios clínicos (DIEKEMA *et al.*, 2001). Contudo, devido à

falta de dados sobre a segurança e a eficácia da linezolida em crianças e adolescentes não se recomenda a sua utilização neste grupo etário (RCM Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001).

A linezolida é um fármaco moderadamente lipofílico cujo comportamento farmacocinético não varia significativamente mesmo em casos de insuficiência renal e/ou hepática e/ou em politerapia (JUNGBLUTH *et al.*, 2003). Para além disso, a sua ligação às proteínas plasmáticas é moderada ( $\pm 31\%$ ), de modo que o impacto da hipoalbuminémia será menor do que o de fármacos altamente ligados as proteínas (BRINK *et al.*, 2014). Assim sendo, a variabilidade na farmacocinética da linezolida foi tradicionalmente considerada menos significativa do que a de outros antibióticos e, conseqüentemente, ajustes de dose foram considerados desnecessários, mesmo em doentes com insuficiência renal e hepática (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

No entanto, numerosos factores, tais como obesidade e alterações do volume de distribuição por aumento ou perdas de fluidos, podem interferir com a farmacocinética e a farmacodinâmica e, deste modo, comprometer o sucesso clínico. A fracção livre de fármaco, responsável pela eficácia e toxicidade, é também a fracção eliminável. Assim, o fenómeno de depuração renal aumentada tem sido associado a uma maior mortalidade e a taxas de cura inferiores, sobretudo com a depuração da creatinina  $\geq 150$  mL/minuto (BRINK *et al.*, 2014).

Um estudo observacional prospectivo com trinta doentes adultos que receberam a dose padrão de linezolida por via intravenosa (600 mg/12 horas) revelou concentrações sub-terapêuticas durante as primeiras 24 horas em 63% dos doentes e níveis potencialmente tóxicos em 7 indivíduos. Os autores concluíram que a monitorização terapêutica da linezolida pode ser útil face à elevada variabilidade das concentrações séricas de linezolida e a percentagem substancial de níveis sub-terapêuticos (ZOLLER *et al.*, 2014).

Um outro estudo observacional retrospectivo, com doentes sujeitos à mesma dose padrão de linezolida e que foram submetidos a monitorização terapêutica, mostrou que a exposição farmacodinâmica óptima foi obtida em cerca de 60 a 70% dos casos, mas com um potencial de sobre-exposição documentada em cerca de 12%. O estudo sugere que a aplicação da monitorização terapêutica pode ser especialmente vantajosa com o intuito de se evitar qualquer risco de toxicidade dependente da dose ou da falha do tratamento (PEA *et al.*, 2010).

Actualmente ainda não existe um consenso sobre este tema. Ainda assim, vários estudos sugerem que a monitorização terapêutica da linezolida poderia ser especialmente útil para ajuste de dose em algumas situações. Sub-exposição significativa com risco

aumentado de fracasso terapêutico foi documentada em doentes com grandes lesões térmicas (queimaduras) e com fibrose quística e, em contrapartida, sobre-exposição significativa com o aumento do risco de toxicidade foi observada noutros doentes.

Está demonstrado que alguns efeitos adversos da linezolida como, por exemplo, alterações hematológicas e hiperlactémia, são dependentes da dose e podem ser relacionados a uma inibição reversível da síntese de proteínas mitocondriais. A grande variabilidade observada deve induzir os médicos a considerar a monitorização terapêutica como uma ferramenta valiosa para a gestão de antibioterapia (PEA *et al.*, 2010).

### **1.3.5 Farmacocinética**

#### **1.3.5.1 Absorção**

A absorção da linezolida acontece de forma rápida após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a serem atingidas 1-2 horas após administração. Devido à sua elevada biodisponibilidade não são necessários ajustes de dose entre a via oral e a via intravenosa (JUNGBLUTH *et al.*, 2003). De facto, um resultado muito satisfatório e incomum obtido nos estudos iniciais foi a determinação da biodisponibilidade oral da linezolida que revelou um valor de 103%. Esta situação é extremamente rara e significa que a exposição do doente ao fármaco após administração oral é igual à sua exposição após administração intravenosa (BARBACHYN, 2003).

Outro comportamento farmacocinético importante da linezolida é o facto da presença de alimentos ter pouco efeito sobre a absorção, permitindo que a linezolida possa ser administrada independentemente da ingestão de alimentos (BARBACHYN, 2003; JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

A absorção do fármaco mantém-se também inalterada independentemente da idade, sexo, função renal e função hepática (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

O estado estacionário é atingido após duas a quatro doses de linezolida (JUNGBLUTH *et al.*, 2003). A dose normalmente utilizada de linezolida é de 600 mg a cada 12 horas e, no estado estacionário, a concentração máxima média é de 15-27 mg/L e é atingida 0,5-2 horas após a administração (DRYDEN, 2011).

### 1.3.5.2 Distribuição

O volume de distribuição em voluntários saudáveis é de 40-50 L no estado estacionário. No que diz respeito à ligação às proteínas plasmáticas, o fármaco liga-se pouco à albumina (cerca de 31%). A linezolida distribui-se, assim, aproximadamente pela água total do organismo (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

Desde há muito que é reconhecido que a penetração de antibióticos nos tecidos e fluidos no local específico da infecção, de forma a proporcionar concentrações de fármaco farmacologicamente activas, é um passo valioso na previsão da resposta terapêutica. Tornou-se cada vez mais evidente nos últimos anos que uma terapia eficaz depende da concentração de antibiótico não ligado no local da infecção, particularmente para antibióticos ligados extensivamente a proteínas (STEIN *et al.*, 2010).

Conte e colaboradores realizaram um estudo para caracterizar a farmacocinética intrapulmonar da linezolida. Vinte e cinco indivíduos saudáveis receberam 600 mg por via oral a cada 12 horas num total de cinco doses. As concentrações de linezolida no plasma, no fluido de revestimento epitelial (ELF) e nas células alveolares foram, respectivamente, de  $7,3 \pm 4,9$ ,  $64,3 \pm 33,3$  e  $1,4 \pm 1,3$  mg/L em 4 horas e  $7,6 \pm 1,7$ ,  $24,3 \pm 13,3$  e  $1,4 \pm 1,3$  mg/L em 12 horas. Estes resultados comprovam a excelente taxa de penetração da linezolida no ELF (CONTE *et al.*, 2002).

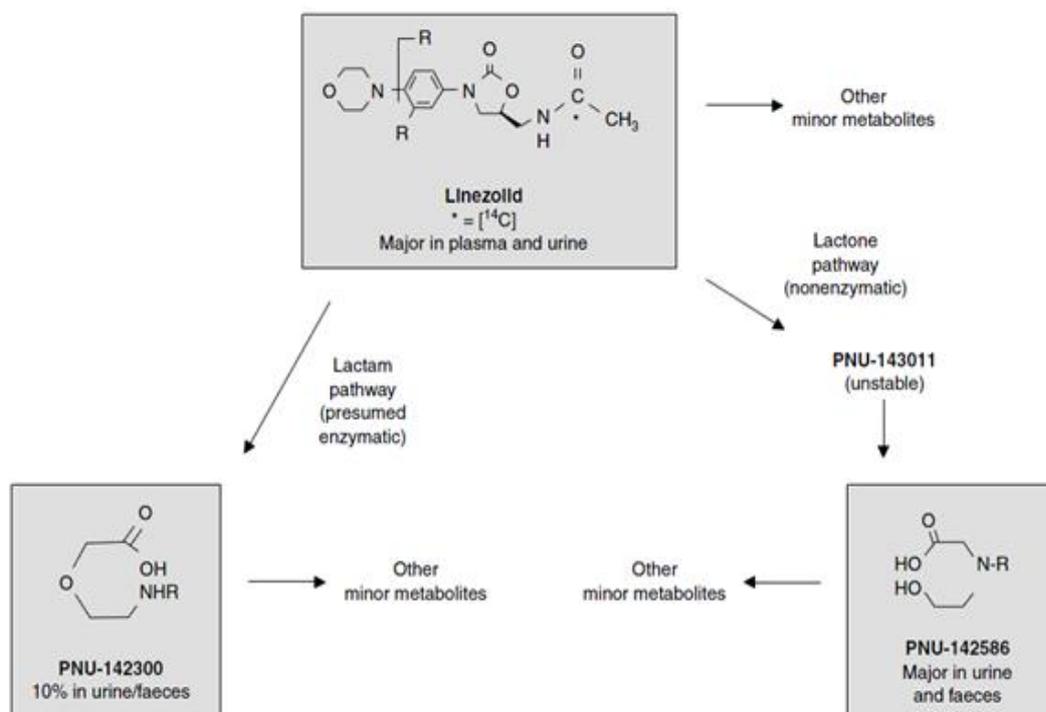
No primeiro estudo que caracterizou a penetração de linezolida nos tecidos em indivíduos doentes, Boselli e colaboradores concluíram que a linezolida tem 100% de penetração no ELF, proporcionando concentrações plasmáticas e intrapulmonares de 4 mg/L para 70-100% do intervalo de dosificação (HONEYBOURNE *et al.*, 2003).

A concentração média no ELF e em tecidos moles é geralmente semelhante ou superior aos níveis plasmáticos, tanto em voluntários saudáveis como doentes. A penetração adequada no pulmão e noutros tecidos moles com concentrações acima das MICs para microrganismos susceptíveis, incluindo MRSA, são provas da excelente taxa de penetração associada à eficácia que este fármaco apresenta (STEIN *et al.*, 2010).

### I.3.5.3 Metabolismo

A linezolida é um fármaco que circula maioritariamente como fármaco original e os seus metabolitos não têm actividade antibacteriana significativa relativamente à linezolida. O seu metabolismo oxidativo não enzimático não envolve as enzimas do citocromo P-450. Diversos estudos demonstram que a molécula não sofre esse metabolismo e não induz nem inibe nenhuma das isoformas clinicamente relevantes do citocromo P-450 (JUNGLUTH *et al.*, 2003).

Cerca de 30-40% da linezolida administrada é excretada inalterada na urina, sendo que os restantes 70% são metabolizados e excretados na urina e nas fezes (TSUJI *et al.*, 2013). Os produtos do metabolismo oxidativo são: PNU-142300 (ácido aminoetoxicético), que representa 9-11% da dose, e PNU-142586 (hidroxietil-glicina), que é o metabolito mais abundante (Figura I2). Estudos *in vitro* demonstraram que a formação de PNU-142586 é iniciada por uma oxidação química não enzimática, mas as enzimas ou oxidantes que contribuem para a sua formação *in vivo* ainda não são conhecidos (JUNGLUTH *et al.*, 2003).



**Figura I2** – Metabolismo da linezolida (JUNGLUTH *et al.*, 2003).

#### **1.3.5.4 Excreção**

Após doses únicas ou múltiplas intravenosas de linezolida a *clearance* sistémica total do fármaco é, aproximadamente, 100-200 mL/min. A *clearance* renal é de 30-50 mL/min, o que sugere que a molécula sofre reabsorção tubular (BRIER *et al.*, 2003), e a *clearance* não renal, calculada como a diferença entre as *clearances* sistémica e renal, é de 70-150 mL/min. O tempo de semi-vida de eliminação ronda as 5-7 horas. A *clearance* da linezolida é um pouco maior e a semi-vida de eliminação é mais curta (3-4 horas) em crianças do que em adultos (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

A excreção urinária é a via dominante de eliminação e representa, em média, 83-84% da dose (MONA *et al.*, 2014). Aproximadamente 35% da dose é excretada na urina como composto inicial e 50% na forma dos dois metabolitos maiores (40% como PNU-142586 e 10% como PNU-142300). Apenas 10% dos metabolitos são excretados nas fezes (JUNGBLUTH *et al.*, 2003).

#### **1.3.6 Factores capazes de alterar a farmacocinética**

Devido ao facto da linezolida ser um medicamento relativamente recente é importante conhecer melhor o perfil farmacocinético do fármaco em cada sub-população, de modo a otimizar o seu uso. Em geral, os dados conhecidos até à data indicam que uma monitorização terapêutica intensiva pode ser necessária em cerca de 30 a 40% dos doentes, de modo a evitar tanto a toxicidade dependente da dose como a falha terapêutica. Esta necessidade de monitorização do fármaco é possivelmente consequência de alterações que podem ocorrer a nível da absorção, distribuição, metabolismo e excreção em diferentes populações de doentes, ou seja, de alterações farmacocinéticas do fármaco (PEA *et al.*, 2010).

Vários estudos foram realizados no sentido de descobrir os factores que podem alterar a farmacocinética da linezolida e comprometer o sucesso clínico deste antibiótico. Diversas condições conhecidas como sendo capazes de alterar a cinética de fármacos – idade, sexo, peso, existência prévia de alterações a nível renal ou hepático – foram alvos de investigação e, por isso, são referidas de seguida.

### **1.3.6.1 Idade**

A literatura sugere que a farmacocinética da linezolida não se altera com o aumento da idade e nenhum ajuste de dose é proposto em doentes idosos. No entanto, neste grupo de doentes verifica-se que a diminuição da *clearance* de creatinina (CLcr), como consequência da idade, conduz a uma diminuição na *clearance* renal (CLr) da linezolida.

A deterioração da função renal conduz a menores CLcr, o que corresponde a um comprometimento de igual forma da *clearance* do fármaco. Ainda assim, esta diferença não é significativa em doentes idosos com função renal considerada normal. Por esse motivo, os parâmetros farmacocinéticos da linezolida mantêm-se idênticos entre grupos de jovens e de idosos (SISSON *et al.*, 2002).

Apesar de, até agora, a idade não ter um peso significativo nas alterações da cinética do fármaco, alguns estudos revelam que os idosos com um valor basal de plaquetas baixo e um período de tratamento prolongado estão mais propensos ao desenvolvimento de trombocitopenia. Uma monitorização apertada deste grupo de doentes é recomendada de modo a evitar episódios hemorrágicos, mas ajustes de dose são dados como desnecessários face aos conhecimentos atuais (BI *et al.*, 2013).

No caso particular das crianças (idade inferior a 18 anos), as diferenças fisiológicas e de desenvolvimento em relação aos adultos modificam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco. A farmacocinética da linezolida, especialmente a *clearance*, é dependente da idade. Crianças com menos de 12 anos de idade têm menor AUC, uma *clearance* mais rápida e uma semi-vida de eliminação mais curta do que os adultos. A farmacocinética em recém-nascidos é semelhante à dos adultos; contudo, a *clearance* da linezolida aumenta rapidamente durante a primeira semana de vida, tornando-se cerca de 2 a 3 vezes maior do que em adultos ao sétimo dia de vida (HOPKINS *et al.*, 2003). É, por isso, recomendado um menor intervalo entre as doses nestas faixas etárias (8 em 8 horas) sendo que, a partir dos 12 anos, esta diferença deixa de existir e o regime posológico é igual ao dos adultos (OPKINS *et al.*, 2003).

### **1.3.6.2 Sexo**

Apesar da absorção da linezolida ser rápida, com o pico da concentração plasmática a ser atingido 1,5 horas após a administração em ambos os sexos, a concentração máxima

atingida diverge entre homens e mulheres, sendo que estas atingem concentrações superiores. Há, por isso, uma diferença significativa na AUC da linezolida, com a média de AUC para as mulheres cerca de 64% maior do que para os homens. Estes resultados são, em parte, esperados devido à diferença de peso entre homens e mulheres. Com base no peso corporal, e com a posologia de 600 mg/dia, as mulheres recebem uma dose de 9-10 mg/kg enquanto para os homens é cerca de 7-8 mg/kg, o que explica as diferenças encontradas (SISSON *et al.*, 2002).

Para além disso, as mulheres têm uma *clearance* mais lenta (aproximadamente 20%) quando comparadas com os homens, embora esta pequena diferença não pareça ser clinicamente relevante no que diz respeito à segurança e à eficácia do fármaco (SISSON *et al.*, 2002).

Apesar das diferenças encontradas no perfil farmacocinético do fármaco, um ajuste de dose com base no sexo é dado como desnecessário face aos estudos até agora conhecidos e devido à grande gama de concentrações de linezolida que são bem toleradas (SISSON *et al.*, 2002).

### **1.3.6.3 Peso**

Uma vez que existem diferenças fisiológicas e farmacológicas de acordo com o peso é importante avaliar o impacto deste factor em agentes antimicrobianos, de forma a otimizar os resultados clínicos. Mais uma vez, parece não haver consenso quanto ao impacto do peso na farmacocinética da linezolida.

Alguns estudos indicam que a eficácia da dose de linezolida (600 mg/12 horas) é mantida independentemente do peso e tipos de infecção por MRSA e que os eventos adversos são consistentes com o perfil de segurança conhecido do fármaco, não se verificando alterações na sua incidência em função do peso (PUZNIAK *et al.*, 2013). A exposição ao fármaco é idêntica entre doentes obesos e não obesos e, por isso, ajustes de dose com base no índice de massa corporal não são necessários (BHALODI *et al.*, 2013).

Estes resultados são contrários aos resultados obtidos noutros estudos, onde se demonstrou que a trombocitopenia induzida por este fármaco está relacionada com a dose de fármaco por quilograma de peso. A média da dose de fármaco por quilograma é significativamente maior nos doentes que apresentaram trombocitopenia. Os autores

consideram que é razoável propor uma dose baseada no peso para adultos com baixo peso corporal, tal como é feito em doentes pediátricos (FURUAKA *et al.*, 2014). A dose diária de 600 mg leva a concentrações plasmáticas em doentes com baixo peso corporal muito superiores às dos doentes obesos, pelo que a dose deveria ser ajustada ao peso de modo a atingir 10 mg/kg (CAI *et al.*, 2013).

#### **1.3.6.4 Alterações da função renal**

A acumulação da linezolida em doentes com insuficiência renal tem sido descrita em diversos estudos e resulta em efeitos tóxicos tais como pancitopenia, trombocitopenia e disfunção hepática (WONG *et al.*, 2014).

A administração de uma dose única de 600 mg foi analisada em várias populações: voluntários saudáveis com função renal normal, doentes com insuficiência renal moderada (CLcr 30-80 mL/min), doentes com insuficiência renal grave que não fazem hemodiálise (CLcr 10-29 mL/min) e doentes com insuficiência renal em fase terminal (hemodiálise). As concentrações plasmáticas de linezolida foram semelhantes, independentemente da função renal.

Apesar da *clearance* da linezolida e CLcr estarem relacionadas, isso tem pouco efeito sobre a *clearance* global de linezolida, que não diminui com a redução da CLcr devido a um aumento compensatório na *clearance* não renal. Esta compensação é devida, possivelmente, a um aumento da excreção biliar ou a alterações na distribuição do fármaco. Ainda assim, a exposição aos dois principais metabolitos da linezolida em doentes com insuficiência renal grave (CLcr <40 mL/min) é 7-8 vezes superior ao observado em doentes com função renal normal. O significado clínico geral destes resultados não foi estabelecido, visto que os dados de segurança disponíveis no momento são limitados. Sabe-se que os metabolitos não possuem actividade antimicrobiana significativa nem potencial para inibir as enzimas do citocromo P450 ou a monoaminoxidase. A linezolida deve, por este motivo, ser usada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (BRIER *et al.*, 2003).

Contudo, nenhum dos mais de 300 doentes com insuficiência renal grave que receberam linezolida na fase III de ensaios clínicos mostrou qualquer evidência de novos tipos de reacções adversas ou uma tolerância inadequada, com a ressalva de que a incidência de trombocitopenia pode ter sido maior neste grupo de doentes (BRIER *et al.*, 2003).

A hemodiálise é uma fonte significativa de eliminação de linezolida, sendo que cerca de um terço da dose administrada é removida numa sessão de hemodiálise que ocorra durante 3 horas. Na primeira sessão de diálise após o início do tratamento pode ser dada uma dose suplementar de linezolida, para manter os níveis acima da MIC para o organismo causador da infecção; depois, uma das duas doses diárias deve ser administrada após o fim da sessão de diálise, atendendo a que quase metade da dose de linezolida é removida na hemodiálise, de modo a evitar concentrações sub-terapêuticas (BRIER *et al.*, 2003). A extensão da exposição à linezolida é significativamente maior (aumentou 3 vezes) em doentes com insuficiência renal terminal no dia de não diálise (MONA *et al.*, 2014).

Apesar da elevada proporção de linezolida excretada por via renal (cerca de 35%), nenhum ajuste de dose é necessário para manter as concentrações semelhantes, independentemente da função renal (BRIER *et al.*, 2003).

### **1.3.6.5 Alterações da função hepática**

A função hepática parece ser um factor a ter em conta visto que foi descrita uma diminuição na depuração da linezolida em casos de insuficiência hepática moderada (WONG *et al.*, 2014).

Em contrapartida, outros autores sugerem que os níveis de linezolida não estão alterados em doentes com doença hepática leve ou moderada quando testados num pequeno número de indivíduos. Em doentes com doença hepática grave, apesar de não haver dados disponíveis, não são de esperar alterações na cinética da linezolida devido ao facto desta ser metabolizada por mecanismos não enzimáticos (GRAYSON *et al.*, 2010).

### **1.3.7 Reacções adversas**

O perfil de segurança da linezolida foi traçado através da realização de ensaios clínicos e do conhecimento adquirido na prática clínica após o início da sua comercialização, no ano 2000, nos Estados Unidos.

As reacções adversas mais frequentes durante o tratamento com linezolida afectam principalmente o tracto gastrointestinal e incluem diarreia, náuseas e vómitos. Cefaleia é também um efeito comum. Outros efeitos adversos observados em mais de 0,1% mas

menos de 1% dos indivíduos incluídos nos ensaios clínicos foram: dor abdominal, calafrios, fadiga, infecções fúngicas (monilíase), dor localizada, dor no local do cateter vascular, flebite ou tromboflebite, aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase, aumento dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), hipertensão, xerostomia, dispepsia, glossite, estomatite, descoloração da língua, eosinofilia, trombocitopenia, aumento da amilase e lipase, tonturas, insónias, parestesia, sudorese, prurido e *rash* cutâneo.

Com base nestes ensaios clínicos de fase II e III a linezolida foi caracterizada como sendo um fármaco seguro e bem tolerado. No entanto, estes dados de segurança são limitados, uma vez que foram restritos a um período máximo de tratamento de 28 dias (RUBINSTEIN *et al.*, 2003).

A segurança da linezolida foi, posteriormente, estudada a longo prazo e os efeitos adversos verificados não diferem dos registados nas fases II e III de ensaios clínicos. Perturbações gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos continuaram a ser os efeitos mais frequentes, mas verificou-se a ocorrência de casos de neuropatia periférica em doentes que tomaram a linezolida por períodos mais longos. A diminuição da contagem de plaquetas, distúrbios gastrintestinais, diminuição da hemoglobina e eventos dermatológicos foram efeitos que se verificaram quando os períodos de tratamento foram maiores e que levaram à descontinuação do tratamento. A probabilidade de desenvolver discrasias sanguíneas parece ser proporcional à duração do tratamento, sendo que períodos de mais de 14 dias de terapia aumentam consideravelmente o risco de mielossupressão. Os eventos hematológicos são, no entanto, geralmente ligeiros a moderados quanto à gravidade, de natureza transitória, relacionados com a duração do tratamento e reversíveis quando este é interrompido (BIRMINGHAM *et al.*, 2003).

Séries de casos pós-comercialização subsequentes demonstraram que o uso de linezolida pode também estar associado a outros distúrbios hematológicos, acidose láctica e interações medicamentosas que resultam em síndrome serotoninérgica (BIRMINGHAM *et al.*, 2003).

O mecanismo da acção antibacteriana da linezolida pode explicar alguns dos efeitos adversos relacionados com o fármaco. É sabido que a linezolida inibe a síntese de proteínas em lipossomas bacterianos. Contrariamente ao que acontece nas bactérias, a linezolida não interfere com a síntese de proteínas em lipossomas humanos, mas inibe a síntese de proteínas mitocondriais. Como resultado, a linezolida pode provocar acidose láctica, perturbação do nervo visual e supressão da medula óssea (TAKAHASHI *et al.*, 2011). Os dados

de segurança pré-clínicos e clínicos de fase I e II já evidenciavam um potencial risco de efeitos tóxicos a nível hematológico decorrentes do uso deste fármaco (RUBINSTEIN *et al.*, 2003).

### **1.3.7.1 Neuropatia**

Para além dos 3 casos de neuropatia verificados nos ensaios clínicos iniciais, relatórios adicionais de neuropatia grave, tanto periférica como ocular, têm sido associados à terapia prolongada com linezolida (>28 dias). Durante os primeiros nove anos de comercialização do fármaco foram notificados pelo menos 35 casos de neuropatia periférica, 9 casos de neuropatia tóxica óptica (TON) e 5 casos de neuropatia periférica e óptica em simultâneo (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

Os mecanismos responsáveis pela neuropatia periférica e pela TON não são claros. Lee e colaboradores sugeriram que a TON associada à linezolida pode ser o resultado de toxicidade mitocondrial (LEE *et al.*, 2003).

O desenvolvimento de qualquer uma destas neuropatias leva à interrupção imediata da terapia com linezolida. A evidência encontrada na literatura sugere que a TON se resolve total ou parcialmente após o tratamento com linezolida ser descontinuado, com significativa recuperação da acuidade visual e percepção de cores durante os meses subsequentes (variação de 1 a 8 meses). A recuperação da neuropatia periférica é, no entanto, muito mais limitada. Na maioria dos doentes, os sintomas não melhoraram após a descontinuação da linezolida (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

### **1.3.7.2 Alterações hepáticas e outros desvios na bioquímica sérica**

Os dados dos ensaios clínicos de fase III demonstraram que a linezolida não tem efeitos tóxicos clinicamente significativos sobre a função hepática ou sobre o pâncreas, e na pesquisa efectuada não foram encontrados relatórios subsequentes de tais complicações. Nestes ensaios, a média de ALT, aspartato aminotransferase (AST) e outros valores analíticos do sangue permaneceram dentro dos valores de referência ao longo do tratamento (RUBINSTEIN *et al.*, 2003).

Estudos subsequentes demonstraram que a incidência de perturbações das enzimas hepáticas é variável, dependendo da população de doentes envolvidos, e que raramente leva à descontinuação do tratamento. Com base em dados limitados, obtidos a partir de ensaios clínicos, parece que a utilização de linezolida pode ser ocasionalmente associada a desvios nas concentrações das enzimas hepáticas. O grau de perturbação varia com a população de doentes e com as co-morbilidades associadas, mas não é suficientemente grave para justificar a descontinuação do fármaco (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

### **1.3.7.3 Acidose láctica**

Até ao ano 2009 foram relatados pelo menos 13 casos de hiperlactatémia associados ao uso de linezolida. A associação entre hiperlactatémia e a utilização da linezolida é confundida na maioria dos casos por co-morbilidades que podem também produzir níveis de ácido láctico elevados, como o agravamento da situação clínica do doente e desenvolvimento de sépsis (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

A evidência mais convincente para uma associação clínica entre o uso de linezolida e a hiperlactatémia foi descrita por Apodaca e colaboradores. Estes relataram um caso de uma doente que recebeu linezolida e gatifloxacina a longo prazo para nocardiose disseminada e desenvolveu acidose láctica sintomática (náuseas e vômitos, lactato >9,9 mmol/L, baixo nível de bicarbonato). Os distúrbios metabólicos ficaram normalizados 10 dias após a interrupção do tratamento. Ambos os antibióticos foram reiniciados e o nível de lactato aumentou novamente (4,8 mmol/L) juntamente com os sintomas (náuseas). A gatifloxacina foi interrompida, mas o nível de lactato continuou a aumentar (6,5 mmol/L). Duas semanas após a descontinuação da linezolida, o nível de lactato ficou normalizado e os sintomas resolvidos (APODACA *et al.*, 2003).

O mecanismo pelo qual a linezolida induz hiperlactatémia está provavelmente relacionado com a toxicidade mitocondrial, semelhante ao que acontece com outros medicamentos, tais como biguanidas (metformina) e nucleósidos da transcriptase reversa (por exemplo, os inibidores zidovudina, estavudina e didanosina) (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

A acidose láctica associada à linezolida pode ou não ser sintomática. Nos casos sintomáticos, náuseas e vômitos são os sinais comuns. A gestão da hiperlactatémia envolve a interrupção da linezolida, garantindo que não existem outras causas, e cuidados de suporte (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

### 1.3.7.4 Efeitos hematológicos

Estudos toxicológicos realizados em animais e ensaios clínicos de fase I demonstraram que a linezolida possui propriedades de mielossupressão reversível, dependentes do tempo e da dose, quando administrada em doses até 1000 mg/kg peso corporal/dia. Em doses mais baixas (10 a 40 mg/kg peso corporal/dia) os efeitos hematológicos foram ainda visíveis, em particular nas linhagens eritrocitária, dos glóbulos brancos e das plaquetas (GERSON *et al.*, 2002).

Nos estudos clínicos de fase III o risco de mielossupressão foi prospectivamente avaliado e não foi considerado significativo (RUBINSTEIN *et al.*, 2003). Contudo, nos primeiros 6 meses de uso, 55 000 doentes foram tratados com linezolida e a vigilância pós-comercialização espontânea revelou 32 casos de trombocitopenia, 19 casos de anemia, 2 casos de leucopenia, 5 casos de bicitopenia e 13 casos de pancitopenia. Assim, a incidência destas complicações estimada com base nestes dados é a seguinte: trombocitopenia – 1/1 700 doentes; anemia – 1/2 900 doentes e pancitopenia – 1/6 000 doentes (KUTER *et al.*, 2001).

#### a) Trombocitopenia

A trombocitopenia é definida como sendo uma contagem de plaquetas inferior a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  e pode ser caracterizada como leve ( $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), moderada ( $30 \times 10^3/\mu\text{L}$  a  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) ou grave ( $< 30 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) (COSSU *et al.*, 2014). A incidência deste efeito adverso induzido pela linezolida varia de 2,4 a 64,7% de acordo com o tipo de estudo e a definição de trombocitopenia usada (IKUTA *et al.*, 2011; SASAKI *et al.*, 2011).

Nos ensaios clínicos de fase III constatou-se que períodos de tratamento prolongados (>14 dias) levavam a uma percentagem cumulativa de doentes com, pelo menos, uma baixa substancial na contagem de plaquetas ligeiramente aumentada em relação ao grupo controlo. A hemorragia associada à trombocitopenia ocorreu em 0,1% dos doentes tratados com linezolida, enquanto nenhum desses eventos foi registado no grupo controlo (RUBINSTEIN *et al.*, 2003).

Estudos posteriores revelaram que a incidência de trombocitopenia pode ser maior do que o que se verificou nos ensaios clínicos (KUTER *et al.*, 2001; ATTASSI *et al.*, 2002; BABCOCK *et al.*, 2002; CONTE *et al.*, 2002; ORRIC *et al.*, 2002; BIRMINGHAM *et al.*, 2003). É sabido ainda que a taxa de todos os eventos hematológicos é dependente da duração do tratamento,

sendo que aumenta de 1,9% entre os doentes que receberam terapia <14 dias para 5,1% nos que a receberam por 15-28 dias e 7,4% entre aqueles que receberam por mais de 28 dias (BIRMINGHAM *et al.*, 2003). Em todos os casos, o número de plaquetas sofre uma recuperação após a descontinuação do tratamento com linezolida (intervalo de 4-13 dias) (ATTASSI *et al.*, 2002).

Vários estudos foram desenvolvidos no sentido de procurar factores que representem um risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida. Condições como a gravidade da doença de base e valores basais de albumina e de plaquetas baixos foram consideradas como sendo de risco (BABCOCK *et al.*, 2002; GRAU *et al.*, 2005).

No que diz respeito ao desfecho do doente, a ocorrência de trombocitopenia não está associada a alteração no padrão de mortalidade. No entanto, entre os sobreviventes o desenvolvimento de trombocitopenia culmina com mais tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (BABCOCK *et al.*, 2002).

Em suma, estes estudos sugerem que a incidência de trombocitopenia associada à linezolida é mais elevada do que os 2,4% obtidos a partir dos ensaios clínicos originais (FRENCH, 2003). Além disso, embora pareça haver uma tendência para a incidência de trombocitopenia aumentar com a duração do tratamento, a diminuição da contagem de plaquetas pode ocorrer mais cedo do que o esperado (isto é, <14 dias de tratamento). Parece também que determinadas subpopulações de doentes podem estar em risco aumentado para esse evento adverso (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

O mecanismo que está na base da diminuição da produção de plaquetas parecer ser a mielossupressão reversível (FURUAKA *et al.*, 2014). Alguns autores sugerem uma supressão da síntese de proteínas na cadeia respiratória mitocondrial, enquanto que outros afirmam que esta supressão é devida à ligação da linezolida à subunidade ribossomal 50S com o conseqüente bloqueio da formação do complexo de iniciação. O mecanismo exacto de supressão da medula óssea é, até ao momento, desconhecido (COSSU *et al.*, 2014).

Apesar da mielossupressão ser o principal mecanismo conhecido, vários relatos sugerem que os doentes com trombocitopenia retêm um número adequado de megacariócitos na sua medula óssea. A hipótese da destruição de plaquetas mediada imunologicamente ganha peso com base em casos nos quais uma diminuição da trombocitopenia é conseguida após terapia com imunoglobulinas (FURUAKA *et al.*, 2014). Um mecanismo de trombocitopenia imuno-mediado foi proposto por Bernstein e colegas, que

sugerem que a ligação do fármaco (ou dos seus metabolitos) às glicoproteínas-p da membrana das plaquetas forma um complexo que é subsequentemente reconhecido por anticorpos IgG circulantes. O complexo plaqueta-fármaco-IgG é, então, eliminado pelo sistema reticuloendotelial, levando ao desenvolvimento de trombocitopenia (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

O mecanismo de supressão da medula óssea é o mais comum em trombocitopenia associada à linezolida e, geralmente, está relacionado com a dose e a duração do tratamento, sendo que não ocorre antes de 10-14 dias. Em contraste, a trombocitopenia imuno-mediada é rara e ocorre mais rapidamente (7-14 dias) (COSSU *et al.*, 2014).

Dados os múltiplos mecanismos plausíveis, a fisiopatologia da trombocitopenia associada à linezolida permanece controversa (FURUAKA *et al.*, 2014). Não existe um tratamento específico para a trombocitopenia. No entanto, nos doentes em que a linezolida foi interrompida a contagem de plaquetas retornou aos valores normais ou de linha de base no intervalo de 4-13 dias (ATTASSI *et al.*, 2002; RUBINSTEIN *et al.*, 2009). A recuperação dos valores de plaquetas ocorre mais rapidamente no caso de destruição imuno-mediada do que no caso de mielossupressão (COSSU *et al.*, 2014).

## **b) Anemia**

A anemia é outra discrasia sanguínea desencadeada pela linezolida. Nos ensaios clínicos de fase II e III os valores médios de hemoglobina foram comparáveis entre o grupo de linezolida e o controlo, pelo que este fármaco não foi associado a um risco aumentado de desenvolvimento de anemia. No entanto, relatos espontâneos de vigilância pós-comercialização revelaram episódios de mielossupressão e, em 2001, foram associados à linezolida 30 relatórios de anemia reversível (RUBINSTEIN *et al.*, 2003). O risco de desenvolvimento deste efeito adverso está estimado em 1/2 900 doentes (KUTER *et al.*, 2001).

Green e colaboradores publicaram pela primeira vez a descrição inicial desta complicação em três doentes que receberam terapia prolongada com linezolida. Durante o tratamento todos os doentes sofreram um declínio nos níveis de plaquetas e hemoglobina, com diminuição concomitante da contagem de reticulócitos e aumento dos níveis de ferro sérico (GREEN *et al.*, 2001).

Posteriormente, Abena e colaboradores descreveram um doente que, após um tratamento prolongado com linezolida, sofreu um declínio de aproximadamente 50% na hemoglobina, embora as contagens de leucócitos e plaquetas tenham permanecido inalteradas (ABENA *et al.*, 2001).

Os factores de risco associados ao aparecimento de anemia foram estudados em doentes com osteomielite crónica que receberam tratamento por um período de tempo prolongado. Episódios de anemia que exigiram transfusão de sangue ocorreram em 28,9% dos doentes. Factores como idade superior a 58 anos e um nível basal de hemoglobina baixo no início do tratamento foram considerados como sendo de risco para o desenvolvimento de anemia em doentes sob terapia prolongada com linezolida (SENNEVILLE *et al.*, 2004).

O mecanismo que está na base da anemia causada pela linezolida parece ser a inibição da respiração mitocondrial por inibição da síntese de proteínas (WU *et al.*, 2006). Contudo, devido a vários relatos de anemia com concomitante reticulopenia, foi sugerido que a anemia possa também ocorrer através de um efeito directo sobre a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea.

Outras linhagens de células sanguíneas podem ou não ser afectadas. Não obstante, outras formas de anemia, com diferentes processos patogénicos, podem ocorrer durante o tratamento com linezolida, enfatizando a necessidade de avaliação completa de todos os doentes que desenvolvem essa complicação. A anemia pode ser controlada com recurso a transfusões sanguíneas, sendo que a descontinuação do tratamento resulta, normalmente, numa normalização dos valores de hemoglobina (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

### **c) Leucopenia**

A leucopenia associada à linezolida é incomum. Com base nos ensaios de fase II e III, a diferença entre os valores de contagem absoluta de neutrófilos entre os que receberam linezolida e o comparador não é significativa (RUBINSTEIN *et al.*, 2003).

Com base nos dados pós-comercialização dos primeiros seis meses da linezolida, a incidência estimada de leucopenia isolada foi de 1/27 500 doentes, embora a frequência possa ser maior quando ocorre com outras alterações hematológicas, tais como pancitopenia (KUTER *et al.*, 2001).

Assim, leucopenia associada à linezolida é um evento adverso raro, para o qual o significado clínico é incerto no momento presente (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

#### **d) Pancitopenia**

A incidência estimada de pancitopenia, durante o tratamento, é de aproximadamente 1/6 000, uma ocorrência muito inferior às citopenias isoladas. O mecanismo de pancitopenia continua desconhecido. Actualmente, não é claro se esta complicação representa simplesmente a soma dos processos patogénicos individuais descritos anteriormente que envolvem cada uma das linhas celulares hematopoiéticas ou se existe um mecanismo novo em causa. Embora haja poucos casos detalhados descritos na literatura, em todos eles a pancitopenia associada a linezolid é totalmente reversível (RUBINSTEIN *et al.*, 2009).

### **1.4 Factores de risco no desenvolvimento de discrasias sanguíneas**

Diversos factores estão descritos na literatura como sendo de risco no desenvolvimento de discrasias sanguíneas, principalmente trombocitopenia, durante o tratamento com linezolid. Condições de base como existência prévia de uma insuficiência renal (LIN *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2006; NIWA *et al.*, 2009; HIRAKI *et al.*, 2011; SASAKI *et al.*, 2011; TAKAHASHI *et al.*, 2011; NUKUI *et al.*, 2013; COSSU *et al.*, 2014; FURUAKA *et al.*, 2014; HIRANO *et al.*, 2014; MATSUMOTO *et al.*, 2014) e/ou doença crónica do fígado (IKUTA *et al.*, 2011; SASAKI *et al.*, 2011; TAKAHASHI *et al.*, 2011; FURUAKA *et al.*, 2014; MATSUMOTO *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2015), o tipo de infecção (infecção do tracto respiratório) (TAKAHASHI *et al.*, 2011; MATSUMOTO *et al.*, 2014), um valor basal de plaquetas baixo (GRAU *et al.*, 2005; NIWA *et al.*, 2009; FURUAKA *et al.*, 2014; NIWA *et al.*, 2014) podem representar um risco. Outros factores tais como a duração do tratamento (>14 dias) (IKUTA *et al.*, 2011; TAKAHASHI *et al.*, 2011; FURUAKA *et al.*, 2014; HIRANO *et al.*, 2014; MATSUMOTO *et al.*, 2014), o uso prévio de vancomicina (FURUAKA *et al.*, 2014) e um baixo índice de massa corporal (NIWA *et al.*, 2009; TAKAHASHI *et al.*, 2011; FURUAKA *et al.*, 2014; NIWA *et al.*, 2014) são outras variáveis a ter em consideração. Está ainda descrito que a administração oral de linezolid diminui a probabilidade de desenvolvimento de trombocitopenia (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

#### **a) Discrasias sanguíneas em doentes com baixo índice de massa corporal**

Vários estudos sugerem que um baixo peso corporal é um factor de risco. Doses diárias  $\geq 22$  mg/kg (NIWA *et al.*, 2009) e um peso inferior a 55 kg (NIWA *et al.*, 2014) potenciam a ocorrência de discrasias sanguíneas. Um ajuste de dose para 20 mg/kg foi

sugerido e diminuiu significativamente o aparecimento de trombocitopenia sem redução da eficácia clínica num estudo de intervenção. Estes resultados sugerem que o ajuste da dose de linezolida é eficaz na prevenção de trombocitopenia sem reduzir a sua eficácia clínica em doentes com baixo índice de massa corporal (NIWA *et al.*, 2014).

## **b) Discrasias sanguíneas na disfunção renal**

A insuficiência renal é uma das condições mais estudadas como tendo um peso significativo no desenvolvimento deste efeito adverso. A farmacocinética da linezolida é significativamente afectada pela função renal. Uma CLcr diminuída dificulta a *clearance* da linezolida, o que se traduz num aumento de  $C_{min}$  e da AUC (TSUJI *et al.*, 2011; MATSUMOTO *et al.*, 2014). Deste modo, os doentes com insuficiência renal são mais propensos a ter uma concentração de linezolida superior no plasma, o que aumenta as probabilidades de desenvolvimento de trombocitopenia (TAKAHASHI *et al.*, 2011; NUKUI *et al.*, 2013; HIRANO *et al.*, 2014; MONA *et al.*, 2014).

O valor ideal de  $C_{min}$  para um tratamento eficaz e com riscos mínimos encontra-se compreendido entre 3,6-8,2  $\mu\text{g/mL}$  (MATSUMOTO *et al.*, 2014). Mais estudos são necessários para avaliar se o ajuste da dose e uma monitorização terapêutica da linezolida diminuem os efeitos adversos, mantendo a eficácia do tratamento em doentes com disfunção renal (NUKUI *et al.*, 2013). CLcr <50 mL/min (TAKAHASHI *et al.*, 2011) ou <30 mL/min (NIWA *et al.*, 2009; SASAKI *et al.*, 2011) foram apontadas como potenciais riscos.

Diversos estudos foram realizados com o intuito de determinar a segurança e a tolerabilidade da linezolida quando administrada a doentes com insuficiência renal. Em todos eles é consensual um aumento da incidência de trombocitopenia e/ou anemia em doentes insuficientes renais. As taxas de trombocitopenia variam de 78,6% (WU *et al.*, 2006) a 64,7% (LIN *et al.*, 2006) de acordo com o tipo de estudo e a definição da trombocitopenia. Um ajuste de dose para 600 mg/dia neste grupo de doentes foi sugerido (SASAKI *et al.*, 2011), bem como uma monitorização cuidadosa dos valores de plaquetas e de hemoglobina, uma vez que se verifica acumulação do fármaco (COSSU *et al.*, 2014).

Tsuji e colaboradores investigaram a associação da concentração sanguínea de linezolida e a AUC com efeitos adversos, especialmente a anemia e trombocitopenia, em doentes com insuficiência renal. A contagem de plaquetas e o nível de hemoglobina diminuiu com o aumento da AUC 0-24 horas durante o tratamento com linezolida. A administração

deste fármaco a doentes com insuficiência renal (Clcr <50 mL/min) pode causar aumento da concentração plasmática e de AUC, com consequentes efeitos adversos, tais como, trombocitopenia e anemia (TSUJI *et al.*, 2011).

A mesma correlação entre a *clearance* diminuída de linezolida e redução dos níveis de plaquetas e hemoglobina foi encontrado num estudo prospectivo observacional de 16 doentes com infecção por MRSA. Este estudo revelou uma fraca correlação entre a *clearance* diminuída de linezolida e a trombocitopenia ( $r^2=0,31$ ), mas uma forte associação entre este factor e a anemia ( $r^2=0,54$ ) (NIWA *et al.*, 2009).

Num estudo observacional prospectivo subsequente a concentração plasmática média de linezolida diferiu significativamente entre os doentes com ou sem disfunção renal. Utilizando a análise de regressão logística, determinou-se que a taxa de risco de 50% para o desenvolvimento de trombocitopenia está correlacionada com uma concentração mínima de linezolida de 22,1 µg/mL (HIRAKI *et al.*, 2012). As concentrações plasmáticas de linezolida são superiores em doentes com insuficiência renal (Clcr <50 mL/min) e a trombocitopenia é mais frequente em doentes com concentrações de linezolida superiores a 7,5 mg/mL (NUKUI *et al.*, 2013).

Em suma, os estudos clínicos actuais revelam heterogeneidade nas populações em estudo, metodologias e definições de trombocitopenia. No entanto, todos eles sugerem que existe um risco de trombocitopenia associada com a terapia de linezolida, particularmente com o uso prolongado (tratamentos entre os 10-14 dias). Os estudos sugerem também que, em certas populações de doentes, particularmente aqueles com baixa contagem de plaquetas de base ou aqueles nos quais se prevê que o número de plaquetas possa diminuir como resultado de outras co-morbilidades ou politerapia, pode haver um risco aumentado para trombocitopenia associada a linezolida. Até à data, no entanto, a taxa de interrupção de linezolida devido a trombocitopenia clinicamente significativa com sangramento associado tem sido baixa (NUKUI *et al.*, 2013).

### **c) Discrasias sanguíneas na disfunção hepática**

A existência prévia de uma doença hepática foi também alvo de escrutínio por parte da comunidade científica. Elevados níveis de bilirrubina total e transaminases, antes do início do tratamento, e a coexistência de doença crónica de fígado estão associados a um aumento da incidência de trombocitopenia (IKUTA *et al.*, 2011).

Características de base, tais como a baixa contagem de plaquetas, razão normalizada internacional (INR) aumentado, bilirrubina total aumentada, elevado grau de ascite, presença de varizes esofágicas e doença hepática crónica estão relacionadas com um aumento do risco de trombocitopenia a partir do 14º dia de tratamento com linezolida. Estes resultados indicam que o risco de exacerbação dos efeitos adversos hematológicos é aumentado em doentes com doença hepática (ZHANG *et al.*, 2015).

Foi observada uma diminuição considerável na *clearance* da linezolida (aproximadamente 50%) em doentes com cirrose hepática grave (índice Child-Pugh de grau C). Apesar do reduzido número de doentes com cirrose no estudo, todos estes revelaram concentrações plasmáticas de linezolida elevadas (32,5, 36,4, 40,8, e 45,4 µg/mL), sugerindo que a cirrose altera a farmacocinética do fármaco. O metabolito principal (PNU-142586) é formado através de processos não enzimáticos (por exemplo, através de espécies reactivas de oxigénio [ROS]) e não por enzimas do citocromo P450. Por conseguinte, a redução da *clearance* da linezolida em doentes com cirrose é considerada como sendo devida às numerosas alterações fisiopatológicas que ocorrem no fígado. Para compreender a relação entre a gravidade da cirrose e a farmacocinética da linezolida são necessários estudos mais aprofundados e com um maior número de doentes (SASAKI *et al.*, 2011).

## **2 Objectivos**

### **2.1. Objectivo Geral**

O presente trabalho apresenta como objectivo geral identificar os factores de risco associados ao desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida em doentes internados em diferentes serviços clínicos de um hospital. Para se alcançar este objectivo foi necessário desenvolver alguns passos intermédios que seguidamente se definem.

### **2.2. Objectivos Específicos**

No sentido de se alcançar o objetivo primário que conduziu à execução deste estudo foram estabelecidas as seguintes etapas fundamentais:

- Fazer uma revisão bibliográfica sobre as alterações da função renal e suas influências no desenvolvimento de trombocitopenia em doentes a fazer linezolida;
- Caracterizar a amostra dos doentes em estudo quanto aos seus dados demográficos (sexo, idade), clínicos (serviço internamento, diagnóstico, comorbilidades, tipo de infeção) e laboratoriais (creatinina, plaquetas);
- Avaliar o impacto dos diferentes graus da função renal na amostra em estudo e consequentemente o desenvolvimento de trombocitopenia;
- Analisar outros factores capazes de influenciar o desenvolvimento de trombocitopenia nestes doentes, como o sexo, a idade, a duração do tratamento e o valor basal de plaquetas;
- Avaliar as possíveis correlações entre os parâmetros analisados e algumas características populacionais.



## **3 Material e Métodos**

### **3.1 Desenho do estudo**

#### **3.1.1 Tipo de estudo**

O estudo é definido como observacional de carácter retrospectivo, uma vez que os dados utilizados correspondem a um período anterior ao momento da investigação e o investigador não influi nos mesmos. O carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto directo com os doentes, como foi o caso de consulta de processos clínicos, determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Ressalva-se que os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes, tendo sido solicitada autorização à Comissão de Ética Universitário de Coimbra para consulta dos dados dos doentes. O comprovativo de parecer positivo encontra-se em anexo.

#### **3.1.2. Local do estudo**

Este trabalho foi desenvolvido no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, pólo HUC, que em termos de referenciação, corresponde a um hospital altamente diferenciado de fim de linha para a rede de hospitais da região centro e de referência nacional para o tratamento de determinadas patologias.

O pólo HUC apresenta todas as suas prescrições informatizadas utilizando um único sistema de prescrição electrónica: o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). Este sistema permite a validação directa das prescrições médicas nos Serviços Farmacêuticos, pelo farmacêutico hospitalar, dando acesso a outros dados clínicos do doente e permitindo o envio de informação directa para o prescritor e aceder a informação relativa ao doente contida noutros links.

### 3.1.3. Período do estudo

Foram analisados todos os doentes com prescrição de linezolida no período compreendido entre 01 de Janeiro de 2014 e 31 de Dezembro de 2015, utilizando os dados retirados informaticamente da prescrição electrónica do hospital, em formato Excel.

## 3.2. Selecção da amostra

Os dados usados para realizar este estudo foram recolhidos retrospectivamente de doentes internados nos HUC, durante o período em estudo, após definição dos critérios de inclusão e exclusão:

### I. Critérios de inclusão:

Neste estudo foram incluídos todos os doentes maiores de 18 anos de idade e que cumpriam os seguintes critérios:

- Tratamento com linezolida, quer por via oral quer por via intravenosa, durante um período de tempo igual ou superior a 7 dias;
- Existência de análises laboratoriais no dia em que iniciou e finalizou o tratamento com linezolida, admitindo-se um dia de tolerância, quer por defeito quer por excesso, na data da colheita destes valores;
- Existência de todos os dados referentes à informação definida para análise neste estudo, e que será referida posteriormente.

### 2. Critérios de exclusão:

Foram excluídos desta pesquisa todos os doentes que apresentavam alguma das seguintes características:

- Internamento no Serviço de Hematologia;
- Uso profiláctico de linezolida;
- Portadores de doenças do foro hematológico como leucemias, linfomas ou outras patologias capazes de alterar a hematopoiese;
- Doentes que efectuaram pelo menos uma transfusão sanguínea durante o tratamento com linezolida.

### 3.3. Recolha de dados

Dos 1 033 doentes iniciais, foram incluídos no presente estudo 315 doentes internados nos diferentes serviços clínicos dos HUC (excepto Hematologia), correspondendo a todos os doentes submetidos a terapêutica com linezolida e que cumpriam os critérios e período definido neste trabalho.

A recolha de informação foi feita com base na análise dos processos electrónicos dos doentes, utilizando-se como suporte informático o SGICM, que tem interface com outras plataformas informáticas com dados dos doentes, como é o processo clínico electrónico e o Maxdata para os dados laboratoriais.

Esta ferramenta permitiu a recolha dos dados demográficos, do plano terapêutico de cada doente e o acesso a alguns dados clínicos e de análises efectuadas no Serviço de Patologia Clínica dos HUC.

Assim, foi criada uma folha de Excel, onde constavam, por doente, os seguintes grupos de dados:

- Identificação: número do processo único (PU) e serviço clínico;
- Demográficos: sexo, idade, período de internamento;
- Clínicos: motivo de internamento, tipo de infecção, co-morbilidades existentes (diabetes, hipertensão, dislipidemia e neoplasias), desfecho clínico (falecimento, transferência ou alta);
- Farmacológicos: regime posológico, via de administração e tempo de tratamento com linezolida;
- Laboratoriais: microorganismo(s) isolado(s), PCR (Proteína C Reactiva), dados para avaliação da função renal (creatinina) e da função hematológica (hemoglobina, plaquetas, leucócitos).

A escolha das variáveis incluídas no estudo para avaliação das funções renal e hematológica foi feita de acordo com algumas fontes bibliográficas internacionais (LIN *et al.*, 2006; NIWA *et al.*, 2009; SASAKI *et al.*, 2011; FURUAKA *et al.*, 2014; TAKAHASHI *et al.*, 2014).

## I. Avaliação da função renal

Sendo que a disfunção renal é considerada um factor de risco no desenvolvimento de discrasias sanguíneas, esta avaliação é essencial e permite classificar os indivíduos de acordo com a função renal que apresentam no momento do estudo. Existindo várias formas de classificação da função renal, adoptou-se a apresentada por Brier e colaboradores, que divide os indivíduos em quatro níveis de acordo com a *clearance* da creatinina que apresentem, como se pode observar na Tabela MI (BRIER *et al.*, 2003).

**Tabela MI** – Classificação da função renal no estudo.

<b>Clearance de creatinina</b>	<b>Função renal</b>
CLcr ≥ 80 mL/ mim	Normal
40 mL/ mim ≤ CLcr < 80 mL/ mim	Comprometida
10 mL/ mim ≤ CLcr < 40 mL/ mim	Gravemente comprometida
CLcr < 10 mL/ mim	Estado final

Para a avaliação da *clearance* da creatinina foi adoptada a equação de Crocroft-Gault, com base na idade e na creatinina sérica apresentada por cada doente:

$Clearance \text{ de Creatinina (mL/min)} = [(140 - \text{Idade (anos)}) \times \text{Peso(kg)}] / (\text{Creatinina sérica (mg/dL)} \times 72)] \times 0,85$  (se for mulher) (COCKCROFT *et al.*, 1976).

Uma vez que não foi possível obter os dados de peso e altura da maioria dos doentes incluídos no estudo serão considerados, para este cálculo, os valores padrão de 1,70 m e 70 kg.

## 2. Avaliação dos parâmetros hematológicos

É essencial fazer a avaliação da evolução dos valores das plaquetas durante o tratamento com linezolid, de modo a identificar a ocorrência de trombocitopenia. Assim, os valores obtidos no início e fim do tratamento foram comparados de modo a verificar se houve alterações significativas nestes parâmetros. Neste estudo, a trombocitopenia foi definida como leve no caso de uma redução igual ou superior a 25% no valor de base e como severa no caso de uma diminuição igual ou superior a 50% no valor basal de plaquetas. Esta decisão foi tomada tendo por base a definições usadas por outros autores como Natsumoto e colaboradores que em 2014, num estudo idêntico ao nosso, definiram

trombocitopenia como uma diminuição igual ou superior a 50% no valor basal de plaquetas (NATSUMOTO *et al.*, 2014). Definições de diminuições iguais ou superiores a 25% no valor basal são também descritas na literatura (NIWA *et al.*, 2009; NIWA *et al.*, 2014).

### 3. Avaliação da evolução da infecção

Apesar do objectivo desta investigação não ser avaliar a eficácia da linezolida, mas sim a sua segurança, a eficácia foi também medida através de uma avaliação da evolução do estado da infecção ao longo do tratamento.

O controlo da infecção foi medido através da recolha dos valores de PCR e leucócitos que foram recolhidos do início e no final do tratamento, sendo que se considera que a infecção está controlada quando, no final do tratamento, os valores estiverem dentro dos padrões normais.

## **3.4. Tratamento dos dados**

O tratamento dos dados foi realizado de acordo com o esquema da Figura 3, tendo como variáveis em estudo o sexo, a idade, a duração do tratamento, a função renal e a valor basal de plaquetas.

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo aos programas Excel e SPSS (IBM SPSS 20.0). Foi realizada uma análise estatística descritiva e aplicada uma análise multivariada.



## 4. Resultados

A caracterização geral da amostra em estudo está representada na Tabela RI. Todos os doentes incluídos no estudo fizeram tratamento com linezolida por um período de tempo igual ou superior a sete dias, com um regime posológico de 1200 mg/dia.

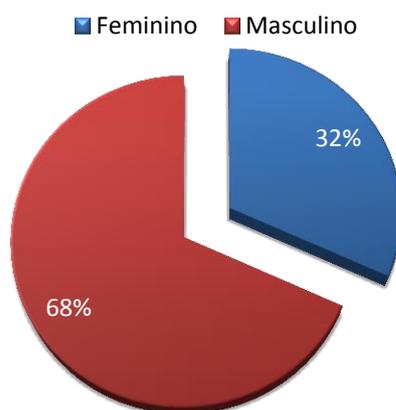
**Tabela RI – Caracterização da amostra admitida no estudo.**

<b>Características</b>	<b>Valor</b>
Número de doentes	315,0
Idade (anos), média ± DP	69,5 ± 14,5
Homens (%)	68,3
Mulheres (%)	31,7
Duração do tratamento (dias), média ± DP	14,8 ± 10,0
CLcr inicial (mL/min), média ± DP	59,4 ± 41,9
Valor de plaquetas basal (10 <sup>9</sup> /L), média ± DP	260,9 ± 140,8
<b>Diagnóstico</b>	
	34,9
Infecções respiratórias (%)	21,0
Sépsis (%)	6,0
Infecções urinárias (%)	5,1
Bacterémia (%)	4,8
Desconhecido (%)	2,9
Endocardite (%)	2,5
Espondilodiscite (%)	1,9
Infecções da pele e tecidos moles (%)	21,0
Outras infecções (%)	
<b>Co-morbilidades</b>	
Hipertensão arterial (%)	89,5
Dislipidémia (%)	51,7
Diabetes mellitus (%)	47,3
Neoplasias (%)	16,4
<b>Microrganismo causador da infecção</b>	
<i>Staphylococcus spp.</i> (%)	47,3
<i>Streptococcus spp.</i> (%)	15,9
<i>Enterococcus spp.</i> (%)	0,6
Empirico (%)	36,2

#### 4.1 Caracterização sociodemográfica da amostra em estudo

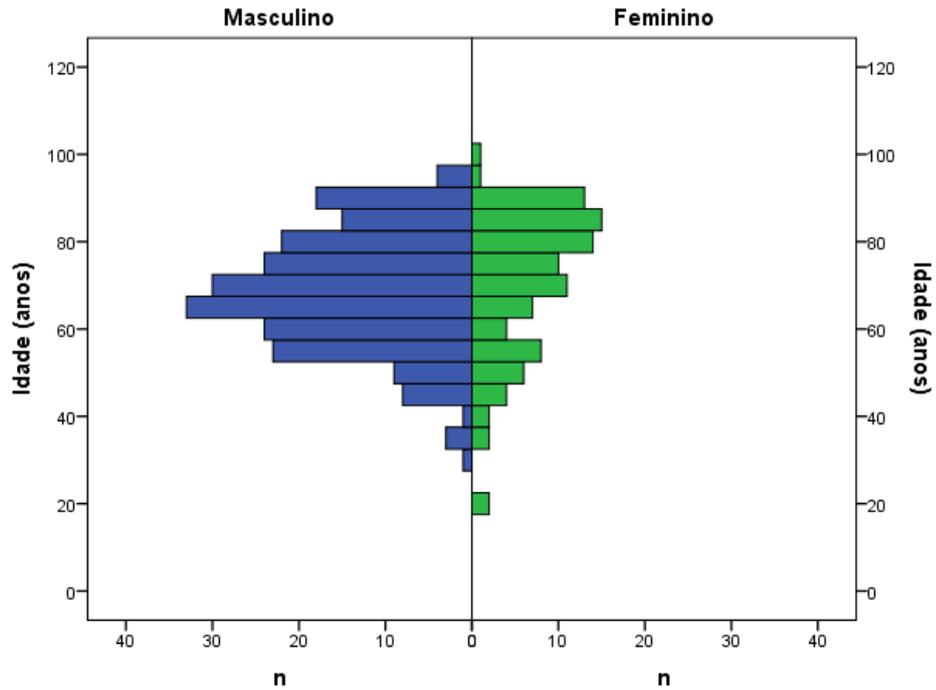
Os 315 indivíduos incluídos no estudo apresentam uma média de idades de  $69,5 \pm 14,5$  anos, num intervalo compreendido entre os 20 e os 99 anos de idade.

No que diz respeito à distribuição por sexo, verifica-se que 31,7% (100 doentes) são mulheres (Figura R1).

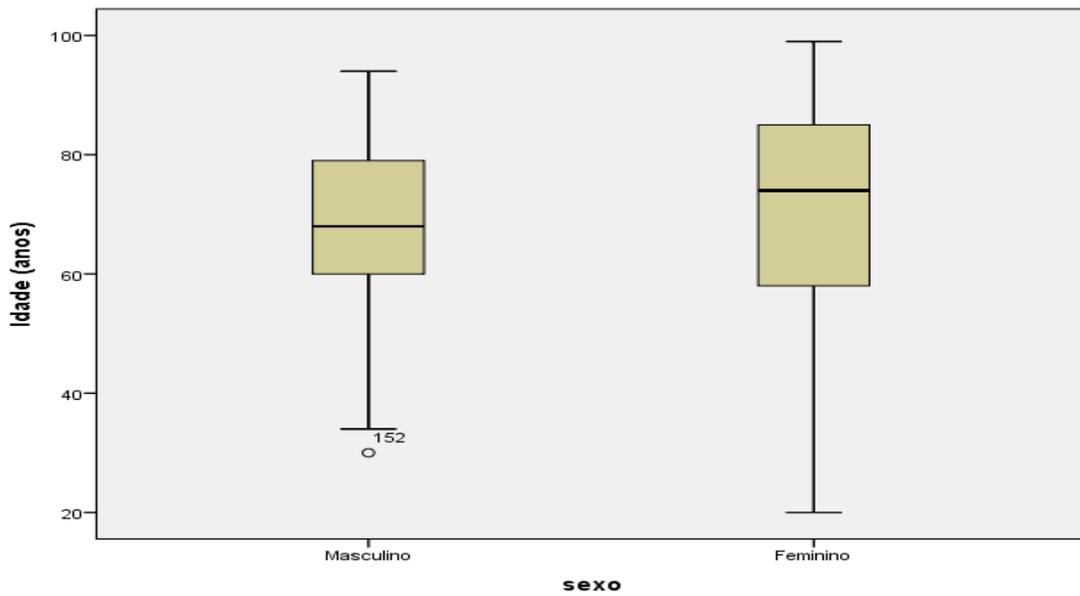


**Figura R1** – Distribuição dos doentes em estudo por sexo.

A análise da distribuição dos doentes por sexo e por idade apresenta-se na Figura R2: os doentes do sexo feminino apresentam uma média de idades de  $70,9 \pm 16,9$  anos, com uma mediana de 74 anos, num intervalo de idades compreendido entre os 22 e 99 anos; nos indivíduos do sexo masculino a média de idades é de  $68,8 \pm 13,3$  anos, com uma mediana de 68 anos, num intervalo de idades compreendido entre 30 e 94 anos (Figuras R2 e R3).



**Figura R2** – Distribuição dos doentes em estudo por idade e sexo.

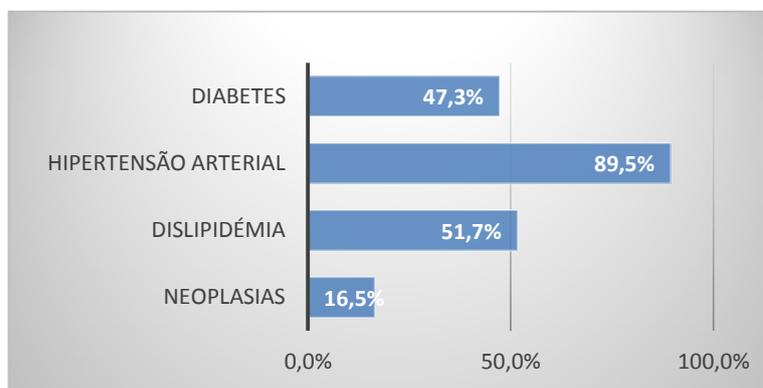


**Figura R3** – Diagrama de extremos e quartis da distribuição das idades dos doentes em estudo.

## 4.2 Caracterização clínica dos doentes em estudo

### a) Co-morbilidades

As co-morbilidades apresentadas pelos doentes em estudo foram quatro – diabetes, hipertensão arterial, dislipidémia e algum tipo de neoplasia (Figura R4).



**Figura R4** – Co-morbilidades apresentadas pelos doentes em estudo.

### b) Serviço de internamento

A distribuição dos doentes incluídos no estudo pelos diversos serviços dos HUC está representada na Tabela R2. Os serviços médicos compreenderam 50,8% da amostra e os serviços cirurgicos 46,7% desta. Os restantes 2,5% da amostra tiveram origem da urgência.

**Tabela R2** – Distribuição dos doentes por serviços de internamento.

Serviço de Internamento	Doentes, n	Percentagem, %
Cirurgia	70	22,2
Medicina Interna	64	20,3
Transplantados	34	10,8
Cardiologia	28	8,9
Queimados	18	5,7
Neurologia	16	5,1
Pneumologia	14	4,4
Gastrenterologia	11	3,5
Urologia	11	3,5
Nefrologia	10	3,2

Dermatologia	8	2,5
Urgência	8	2,5
Infeciologia	7	2,2
Ortopedia	6	1,9
Ginecologia	5	1,6
Otorrinolaringologia	3	1,0
Imunoalergologia	2	0,7
Total	315	100,0

### c) Diagnóstico

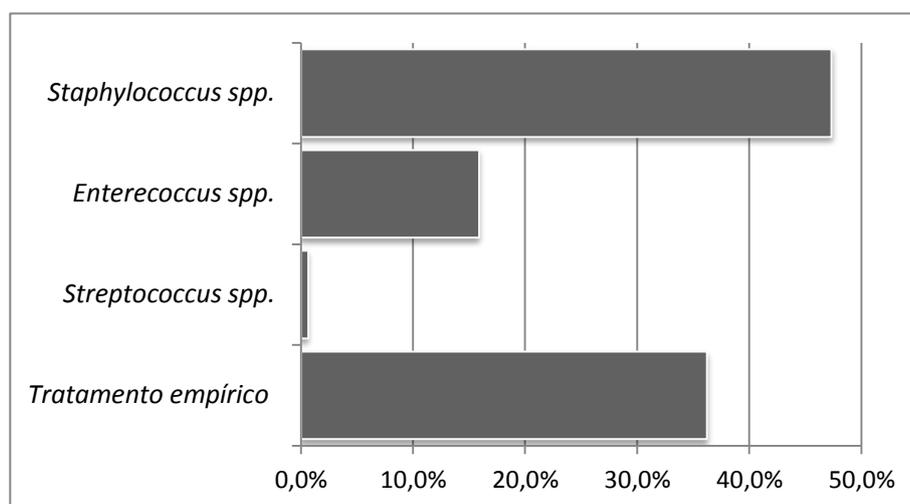
Os diagnósticos apresentados pelos doentes em estudo estão representados na Tabela R3. Dentro da categoria “Infecções respiratórias” inserem-se as pneumonias (nosocomiais e adquiridas na comunidade) e o empiema. Já na categoria de “Outras infecções” foram agrupadas as infecções tipo colangite, peritonite, colecistite, erisipela e infecções intra-abdominais.

**Tabela R3 – Diagnósticos dos doentes em estudo.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Doentes, n</b>	<b>Percentagem, %</b>
Infecções respiratória	110	34,9
Sépsis	66	21,0
Outras infecções	66	21,0
Infecção Urinária	19	6,0
Bacterémia	16	5,1
Desconhecido	15	4,8
Endocardite	9	2,9
Espondilodiscite	8	2,5
Infecção pele e tecidos moles	6	1,9
Total	315	100,0

#### d) Microorganismo causador da infecção

A distribuição dos microorganismos causadores da infecção na amostra em estudo encontra-se descrita na Figura R5.



**Figura R5** – Distribuição dos microorganismos causadores da infecção nos doentes em estudo.

#### e) Marcadores da infecção

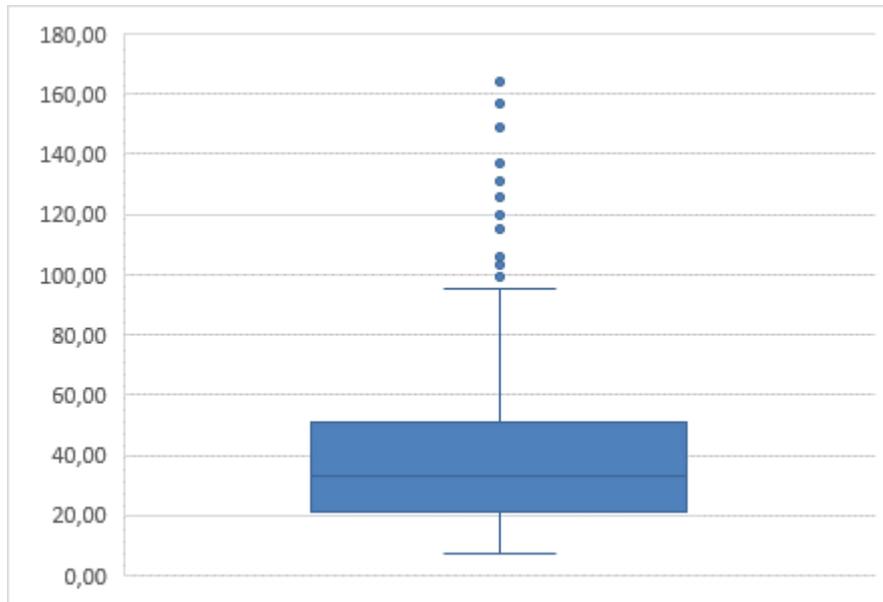
A evolução dos marcadores da infecção está representada na Tabela R4. O valor de PCR antes do início de tratamento com linezolida era conhecido para 296 doentes em estudo e apresentou um valor médio de  $14,1 \pm 9,6$  mg/dL. No caso dos leucócitos, estes valores eram conhecidos para o total da amostra, apresentando uma média de  $13 \pm 9,5$   $10^9/L$ . Após o tratamento com linezolida, a média do valor de PCR diminuiu para de  $9,6 \pm 7,3$  mg/dL, para 280 doentes com valores conhecidos. Para o valor médio de leucócitos, verificou-se também uma tendência decrescente para  $7,2 \pm 7$   $10^9/L$  para o total da amostra. Verificou-se uma diminuição percentual de 0,1 na contagem de leucócitos.

**Tabela R4** – Evolução dos marcadores de infecção.

	Leucócitos (média)	PCR (média)
Início do tratamento	$13 \pm 9,5 \times 10^9/L$	$14,1 \pm 9,6$ mg/dL
Após o tratamento	$7,2 \pm 7 \times 10^9/L$	$9,6 \pm 7,3$ mg/dL

**f) Período de internamento**

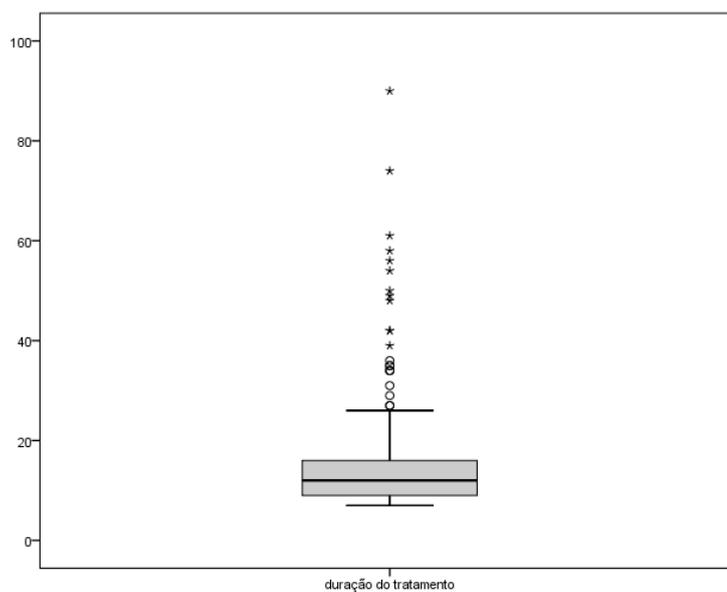
O tempo médio de internamento dos doentes incluídos no estudo foi de  $40,4 \pm 28,2$  dias, num intervalo compreendido em 7 e 164 dias (Figura R6).



**Figura R6** – Diagrama de extremos e quartis do período de internamento dos doentes em estudo.

**g) Duração do tratamento**

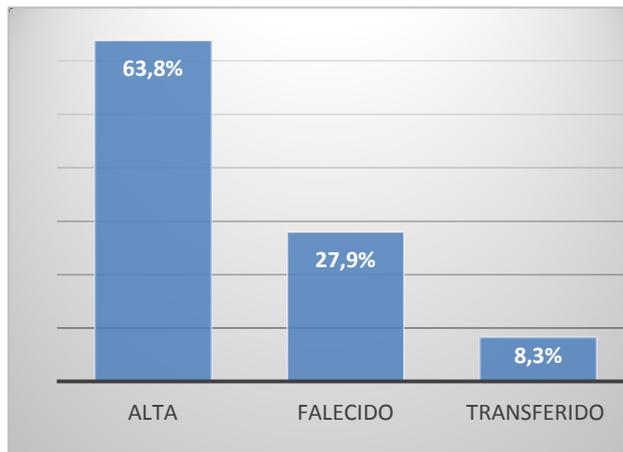
A média da duração do tratamento dos doentes em estudo foi de  $14,8 \pm 10,1$  dias, com uma mediana de 12 dias., num intervalo compreendido entre 7 e 90 dias O diagrama da duração do tratamento está representado na Figura R7.



**Figura R7** – Diagrama de extremos e quartis da duração do tratamento.

#### h) Desfecho clínico

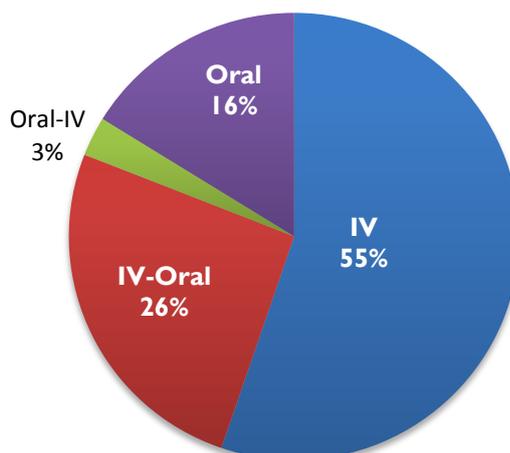
Os possíveis destinos dos doentes incluídos no estudo encontram-se descritos na Figura R8.



**Figura R8** – Distribuição dos doentes por desfecho clínico.

#### i) Via de administração

A distribuição dos doentes em função da via de administração da linezolida é apresentada na Figura R9.

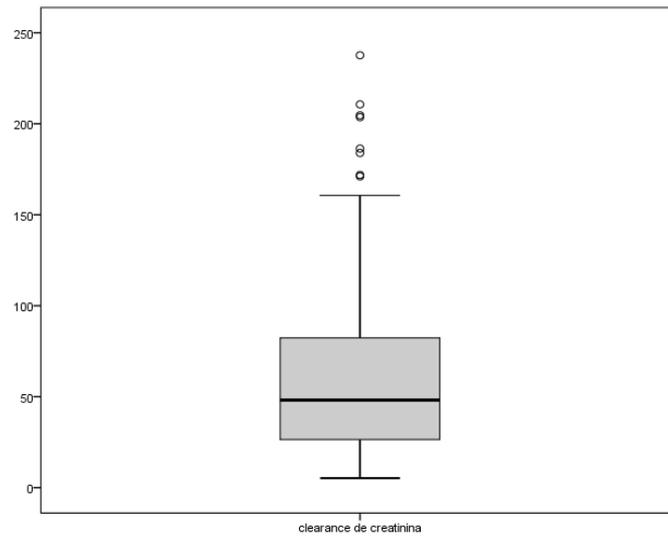


**Figura R9** – Distribuição dos doentes por via de administração da linezolida.

#### j) Clearance de creatinina

Os valores médios da *clearance* de creatinina iniciais, ou seja, antes do tratamento com linezolida, para o total da amostra em estudo, são de  $59,4 \pm 42,0$  mL/min com uma

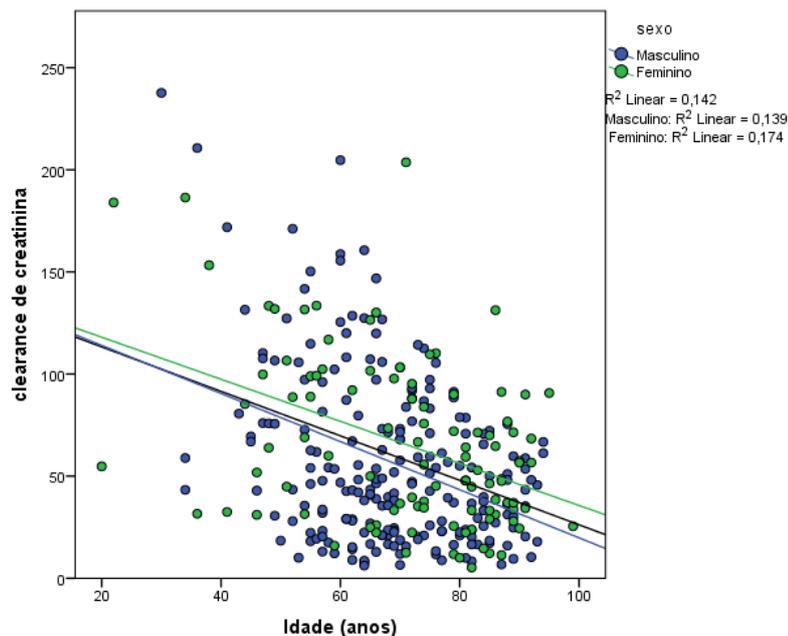
mediana de 48,2 mL/min, num intervalo de valores compreendido entre 5 mL/min e 238 mL/min, como descrito na Figura R10.



**Figura R10** – Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos valores de *clearance* de creatinina antes do início do tratamento.

Quando analisada a influência da variável sexo sobre a *clearance* de creatinina da amostra em estudo verifica-se que não há diferenças significativas entre eles, com o sexo masculino a apresentar uma média de  $56,5 \pm 42,0$  mL/min e o feminino de  $65,5 \pm 41,7$  mL/min.

No entanto, constata-se uma correlação entre a *clearance* de creatinina e a idade dos indivíduos da amostra em estudo ( $r=-0,376$ ;  $p<0,001$ ). Esta correlação mantém-se sem diferenças significativas em ambos os sexos (masculino,  $r=-0,373$ ; e feminino,  $r=-0,417$ ;  $p<0,001$ ), representada na Figura R11.



**Figura R11** – Regressão linear da *clearance* de creatinina em função da idade e do sexo.

Os indivíduos incluídos no estudo foram classificados quanto ao estado da função renal em normais, doentes com função renal comprometida, gravemente comprometida e em estado final de insuficiência renal, conforme descrito na Tabela R5.

**Tabela R5** – Classificação da amostra em estudo quando à função renal.

<b>Grau de Função Renal</b>	<b>Clearance de Creatinina</b>	<b>Número doentes, n</b>	<b>Percentagem, %</b>
Normal	CLcr $\geq$ 80 mL/mim	82	26,0
Comprometida	40 $\leq$ CLcr < 80 mL/mim	107	34,0
Gravemente comprometida	10 $\leq$ CLcr < 40 mL/mim	117	37,1
Estado final	CLcr < 10 mL/mim	9	2,9
	<b>Total</b>	315	100

Dentro de cada grau de função renal foi calculada a média de idades, de *clearance* de creatinina, de valor de plaquetas basal, da redução percentual de plaquetas e percentagem de doentes que desenvolveu trombocitopenia leve e grave, como se pode verificar na Tabela R6.

**Tabela R6** – Características da amostra de acordo com a classificação da função renal.

	<b>Normal</b>	<b>Comprometida</b>	<b>Gravemente comprometida</b>	<b>Estado Final</b>
<b>Idade</b> (anos)	61,5±13,6	71,3±15,1	73,3±12,8	72,4±9,6
<b>Sexo (M/F)</b> (%)	59,8/40,2	71/29	70,1/29,9	88,9/11,1
<b>CLcr</b> (mL/min)	117,2±33,5	57,5±11,4	24,5±8,4	7,6±1,4
<b>Valor de plaquetas basal</b> (10 <sup>9</sup> /L)	308,9±171,3	255,4±127,7	235±123,6	223,8 ±115,3
<b>Redução de plaquetas</b> (%)	- 6,0±44,2	-25,0±39,3	-22,0±38,3	-12,4±48,9
<b>Trombocitopenia leve</b> (Redução 25%) (%)	39,0 %	57,0%	46,2%	44,4%
<b>Trombocitopenia grave</b> (Redução 50%) (%)	14,6 %	24,0%	28,2%	33,3%

**k) Hemoglobina**

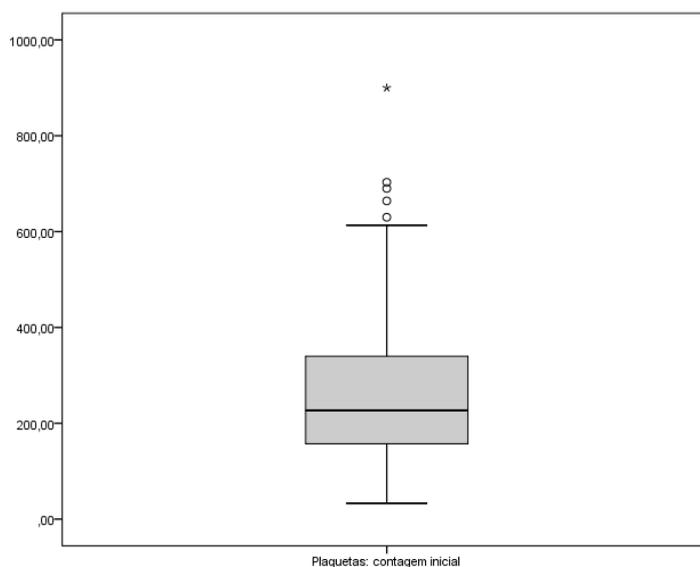
Os valores médios de hemoglobina para o total da amostra em estudo estão representados na Tabela R7. Após o tratamento com linezolid, os valores médios de hemoglobina sofreram uma diminuição percentual de 2,6±16,6.

**Tabela R7** – Evolução dos valores de hemoglobina.

	<b>Hemoglobina (média)</b>	<b>Intervalo de valores</b>
<b>Início do tratamento</b>	10,2±2,1 g/dL	6,5 g/dL - 33,2 g/dL
<b>Após o tratamento</b>	9,7±1,6 g/dL	6,4 g/dL - 10,8 g/dL

**l) Plaquetas****(a) Início do tratamento**

A análise da distribuição dos valores basais de plaquetas da amostra em estudo está representada na Figura R12, apresentando uma contagem média de 260,9±140,8×10<sup>9</sup>/L, com uma mediana de 227×10<sup>9</sup>/L num intervalo compreendido entre os 33×10<sup>9</sup>/L e 900×10<sup>9</sup>/L.



**Figura R12** – Diagrama de extremos e quartis da distribuição dos valores de plaquetas antes do início do tratamento.

(b) Após o tratamento

Na Tabela R8 está representada a percentagem de doentes que desenvolveu trombocitopenia.

**Tabela R8** – Percentagem de doentes que desenvolveram trombocitopenia.

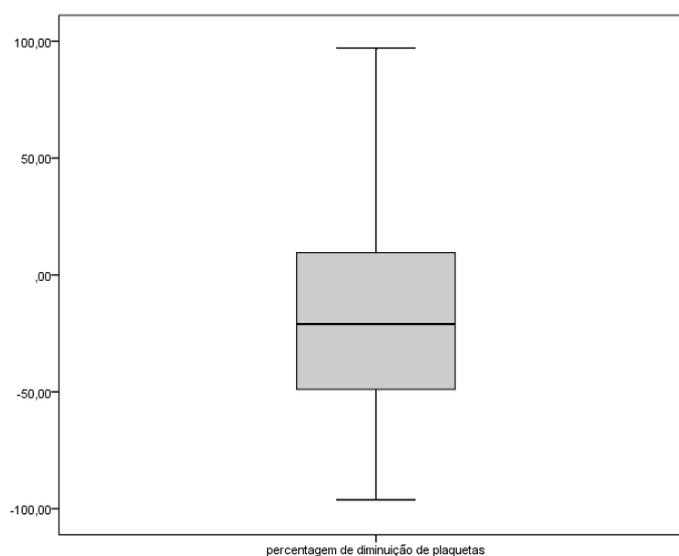
	Doentes		
<b>Desenvolveram trombocitopenia, n (%)</b>	151 (52,1)	<b>Leve</b>	77 (51,0)
		<b>Grave</b>	74 (49,0)
<b>Não desenvolveram trombocitopenia, n (%)</b>	164 (47,9)		

Na Tabela R9 encontram-se as características dos doentes que desenvolveram trombocitopenia leve e grave e dos doentes que não desenvolveram trombocitopenia.

**Tabela R9** – Características dos doentes nos grupos com trombocitopenia ou sem trombocitopenia.

Características	Desenvolveram trombocitopenia		Não desenvolveram trombocitopenia
	Leve	Grave	
<b>Idade (anos)</b>	69,9±14,0	69,9±14,0	69,1±15,0
<b>Sexo (M/F) (%)</b>	68,8/31,2	31,1/68,9	32,3/67,7
<b>Média de duração do tratamento (dias)</b>	15,7±10,9	17,6±10,7	13,1±9,0
<b>CLcr (mL/min)</b>	64,8±44,1	49±35,5	61,6±43,1
<b>Valor basal de plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>	297,2±154,8	288,4±142,8	231,4±126,4
<b>Diminuição de plaquetas (%)</b>	-37,9±7,6	-69,0±12,7	+ 13,2±28,4

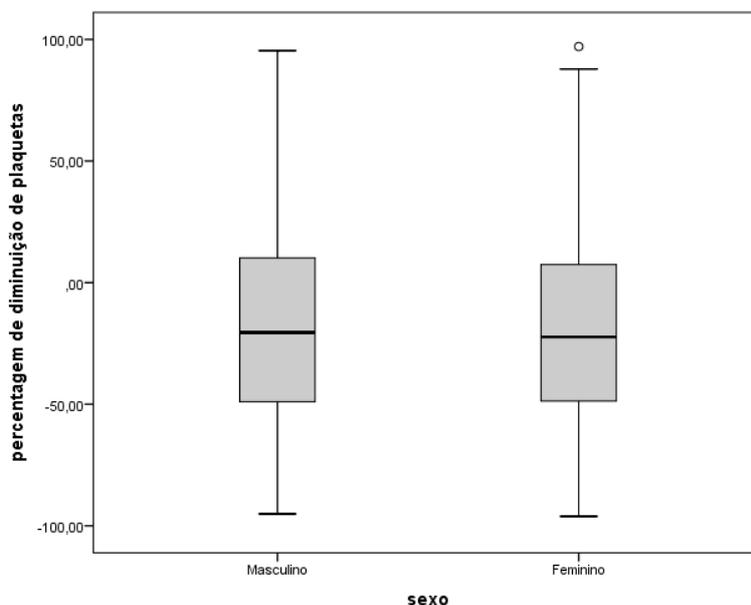
Da análise da contagem de plaquetas no final do tratamento é possível observar uma diminuição percentual média de plaquetas após o tratamento com linezolidina: -18,6±41,1 (Figura R13).



**Figura R13** – Diagrama de extremos e quartis da diminuição percentual média das plaquetas após o tratamento com linezolidina.

Quando se fez a análise da influência que poderia ter a variável sexo sobre esta diminuição de plaquetas verificou-se que este não apresentou diferenças entre homens e

mulheres ( $t$ -test,  $p=0,841$ ). A diminuição média percentual para o sexo masculino foi de  $-18,9\pm 40,5$  e no caso do sexo feminino foi de  $-17,9\pm 42,6$ , como se pode ver na Figura R14.



**Figura R14** – Diagrama de extremos e quartis da diminuição percentual média de plaquetas após o tratamento com linezolida por sexo.

### 4.3 Análise para a identificação dos preditores do desenvolvimento de trombocitopenia

Após o estudo de associação entre diferentes variáveis (idade, sexo, Clcr, tempo de tratamento e valor basal de plaquetas) e a diminuição da contagem das plaquetas durante o tratamento com linezolida passou-se a uma análise multivariada com o intuito de compreender qual/quais as variáveis que apresentam um valor significativo para o desenvolvimento de algum grau de trombocitopenia.

#### 4.3.1 Trombocitopenia leve (redução de 25%)

Na análise multivariada ajustada para *clearance* de creatinina, valor de plaquetas basal, idade, sexo e duração do tratamento com linezolida obteve-se um R-quadrado de Negerlake de 12,8%, com um Hosmer and Lemeshow  $p=0,055$ , e apenas resultaram como variáveis significativas o valor de plaquetas basal e a duração do tratamento (Tabela R10).

**Tabela R10 – Análise multivariada na trombocitopenia leve.**

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> CLcr	-,005	,003	2,524	1	0,112	,995	,989	1,001
Baseline platelet	,004	,001	17,691	1	0,000	1,004	1,002	1,006
Age	,004	,009	,226	1	0,634	1,004	,986	1,023
Sex	,093	,259	,128	1	0,721	1,097	,660	1,823
Duration of treatment	,046	,015	9,617	1	0,002	1,047	1,017	1,077
Constant	-1,855	,880	4,441	1	0,035	,156		

### 4.3.2 Trombocitopenia grave (redução de 50%)

No caso da diminuição grave de plaquetas, numa análise com as mesmas variáveis que foram utilizadas no ponto anterior, obteve-se um R-quadrado de Negerlake de 9,6%, com um Hosmer and Lemeshow  $p=0,429$ , e aqui já resultaram como variáveis significativas a *clearance* de creatinina, o valor de plaquetas basal e a duração do tratamento (Tabela R11).

**Tabela R11 - Análise multivariada na trombocitopenia grave.**

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> CLcr	-,012	,004	8,076	1	0,004	,988	,980	,996
Baseline platelet	,003	,001	7,870	1	0,005	1,003	1,001	1,005
Age	-,003	,011	,072	1	0,788	,997	,976	1,019
Sex	-,036	,302	,014	1	0,906	,965	,534	1,744
Duration of treatment	,033	,013	6,715	1	0,010	1,033	1,008	1,059
Constant	-1,550	1,002	2,393	1	0,122	,212		



## 5. Discussão

O objectivo do presente estudo foi identificar factores de risco capazes de contribuir para o desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com o antibiótico linezolidina numa população de doentes internados nos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Após uma revisão da literatura foram identificados os factores que têm sido associados ao surgimento deste efeito adverso em doentes sujeitos a tratamento com linezolidina. Com base nesses resultados bibliográficos partiu-se para a pesquisa nos processos clínicos dos valores das variáveis que pareciam apresentar uma associação significativa com o surgimento de trombocitopenia. Na tabela DI podemos ver um resumo dos estudos analisados e que serviram de base para esta investigação. Os dados obtidos nesta investigação foram analisados estatisticamente e sujeitos a uma análise multivariada.

**Tabela D1** – Estudos que investigam os factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolid.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Número de doentes	Definição de trombocitopenia	Percentagem de trombocitopenia	Variáveis Analisadas	Tipo de Análise Estatística	Conclusões (Factores de risco)
Grau et al., 2005	Prospectivo	49	Contagem final $<100 \times 10^9$ L	24,5%	Albumina basal Valor basal de plaquetas	Análise multivariada	Valor basal de plaquetas
Bi et al., 2013	Retrospectivo	50	Diminuição $\geq 25$ % do valor basal e uma contagem final $<100 \times 10^9$ L	48%	Duração do tratamento Valor basal de plaquetas	Regressão logística	Valor basal de plaquetas
Niwa et al., 2014	Prospectivo observacional	50	Diminuição $\geq 25$ % do valor basal e uma contagem final $<100 \times 10^9$ L	18%	Peso corporal $<55$ kg Valores basais de plaquetas ( $<200 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) Duração de tratamento $> 14$ dias CLcr $<30$ mL/min	Regressão logística multivariada	Peso corporal $<55$ kg valores basais de plaquetas ( $<200 \times 10^3/\text{mm}^3$ )
Chie et al., 2015	Retrospectivo	47	Diminuição $\geq 30$ % do valor basal ou uma contagem final $<100 \times 10^9$ L	53,2%	Duração do tratamento, Contagem de células brancas ( $>12000$ cells/IL) CLcr	Fisher' test, Mann–Whitney U-test	Duração do tratamento Contagem de células brancas ( $>12000$ cells/IL)
Hirano et al., 2014	Restrospectivo	75	Diminuição $\geq 30$ % do valor basal ou uma contagem final $<100 \times 10^9$ L	38,6%	Duração de tratamento $\geq 14$ dias CLcr Idade Sexo Dose diária ( $\geq 22\text{mg/kg}$ ) Albumina ( $<2,5\text{g/dL}$ ), Administração oral Hemodiálise	Regressão logística multivariada	Duração de tratamento $\geq 14$ dias CLcr baixa
Wu et al., 2006	Retrospectivo	91	Contagem final $<100 \times 10^9$ L	53,8%	Fase terminal de doença renal	Regressão logística multivariada	Doença renal em estado terminal Infecção central relacionada com o cateter Severidade da doença de base
Lin et al., 2006	Retrospectivo	62	Contagem final $<100 \times 10^9$ L	43,5%	Função renal	Student t- test Fisher's test	Insuficiência renal
Niwa et al., 2009	Retrospectivo	42	Diminuição $\geq 25$ % do valor basal e uma contagem final $<100 \times 10^9$ L	16,7%	Dose diária $\geq 22$ mg/kg Valor basal de plaquetas CLcr $<30\text{mL/min}$ Idade Sexo Albumina basal Duração do tratamento, Doença hepática	Análise Univariada	Dose diária $\geq 22$ mg/kg Valor basal de plaquetas CLcr $<30\text{mL/min}$
Takahashi et al., 2011	Retrospectivo	331	Diminuição $\geq 30$ % no valor basal de plaquetas	38,7%	Duração do tratamento CLcr Infecção do tracto respiratório Administração oral de linezolid Doença crónica de fígado	Regressão logística multivariada	Duração de tratamento $\geq 14$ dias CLcr $<50$ mL/min Infecção do tracto respiratório
Sasaki et al., 2011	Prospectivo	110	Diminuição de $100 \times 10^9$ L no valor de base	22,7%	Insuficiência renal (CLcr $\leq 30$ mL/min) Cirrose hepática Sexo Idade Peso corporal	Individual empirical Bayesian	Insuficiência renal (CLcr $\leq 30$ mL/min) Cirrose hepática

<b>Natsumoto et al., 2014</b>	Restrospectivo de Corte	101	Diminuição $\geq$ 50 % do valor basal de plaquetas	42 %	Idade Dose diária por kg de peso Creatinina Sérica Valor Basal de Plaquetas Duração do tratamento	Regressão logística multivariada e bivariada	Elevadas doses por peso corporal Elevada creatinina sérica
<b>Matsumoto et al., 2014</b>	Prospectivo	44	Diminuição $\geq$ 70 % do valor basal de plaquetas	68%		Regressão logística	Função Renal comprometida Tratamento por $\geq$ 15 dias,
<b>Ianai et al., 2016</b>	Retrospectivo	221	Diminuição $\geq$ 30 % do valor basal	48,8%	Idade Sexo Peso Duração do tratamento, Hemodiálise Uso posterior de glicopeptídeos CLcr Albumina Sérica basal ALT basal AST basal Bilirrubina basal Valor basal de Plaquetas	Análise multivariada	CLcr Hemodiálise Duração do tratamento

## Caracterização da amostra em estudo

A amostra em estudo apresentou uma média de idades de  $69,5 \pm 14,5$  anos, o que revela ser uma amostra envelhecida. Já noutros estudos se verifica esta tendência na média de idades (TAKAHASHI *et al.*, 2011; FURUAKA *et al.* 2014). Este resultado é expectável: por um lado, o antibiótico não é prescrito a menores de 18 anos e, por outro, a população mais envelhecida apresenta um maior risco de desenvolvimento infecções respiratórias, como as pneumonias, que são a principal causa da utilização da linezolida.

No que diz respeito às co-morbilidades, a amostra apresentou-se maioritariamente sofrendo de hipertensão arterial (89,5%), seguida de dislipidémia (51,7%) e diabetes (47,3%). Tendo em consideração a média de idades da amostra estes resultados são esperados, uma vez que estas são patologias que afectam principalmente a população idosa. As neoplasias são a co-morbilidade menos frequente (16,5%), mas isso deve-se, em parte, ao facto de terem sido excluídos doentes com leucemias ou com neoplasias que possam alterar a hematopoiese, uma vez que estas condições poderiam influenciar os resultados.

Os serviços de internamento onde foram recrutados mais doentes foram o serviço de cirurgia (22,2%), o de medicina interna (20,3%) e o de transplantados (10,8%). Uma possível explicação para estes resultados reside no facto de a maioria das infecções para as quais a linezolida é prescrita serem nosocomiais, como é o caso de pneumonias nosocomiais, o que justifica o serviço de cirurgia em primeiro lugar e o serviço de transplantados, uma vez que este grupo de doentes se encontram mais suscetíveis a este tipo de infecções.

As principais causas da utilização da linezolida neste estudo foram as infecções respiratórias (34,9%), sendo que dentro desta categoria se inserem as pneumonias (nosocomiais e adquiridas na comunidade) e o empiema. A sépsis (21%) e outras infecções (21%) representaram as segundas duas causas mais frequentes. Estes diagnósticos assemelham-se aos encontrados por outros investigadores em estudos semelhantes (ICHIE *et al.*, 2015; HANNAI *et al.*, 2016).

No que diz respeito aos microorganismos envolvidos, os *Staphylococcus spp.* (47,3%) dominaram a justificação para a utilização da linezolida, sendo que a segunda espécie de bactérias mais frequentes foram os *Enterococcus spp.* (15,9%) e, por último, os *Streptococcus spp.* (0,6%). Tendo em conta que é aconselhado o uso cuidadoso deste agente antimicrobiano apenas para infecções graves ou complicadas quando provocadas por bactérias de Gram-positivo multirresistentes (DIEKEMA *et al.*, 2001), a utilização empírica

verificada (36,2%) parece excessiva e constitui um contributo para o surgimento de resistências ao antibiótico. Esta extensiva utilização empírica não se verifica noutros estudos em que a percentagens de utilização empírica rondam os 17 % (ICHIE *et al.*, 2015; HANNAI *et al.*, 2016).

A dose de linezolida utilizada em todos os doentes foi de 1200 mg/dia, fraccionada em duas tomas diárias, tal como aconselhado na literatura e no resumo das características do medicamento (RCM, Zyvoxid<sup>®</sup>, 2001; STEIN *et al.*, 2010). Não se verificou para nenhum doente incluído no estudo qualquer alteração ao regime posológico no decorrer do tratamento. Ora, face aos conhecimentos actuais sobre a linezolida, relativamente ao ajuste posológico que alguns estudos demonstram ser necessário devido à variabilidade intra- e interindividual que esta apresenta (ZOLLER *et al.*, 2014), levanta-se a questão sobre os níveis plasmáticos que podem ter sido atingidos numa amostra como a deste estudo, idosa e com uma percentagem elevada de alterações renais. No entanto, por ainda não ser possível fazer doseamentos séricos deste fármaco nos HUC, não foi possível conhecê-los, constituindo por isso um ponto a desenvolver no futuro.

O marcador da infecção ideal seria a procalcitonina, no entanto, ao fazer a recolha de dados, verificamos que estes valores eram desconhecidos para a grande maioria da amostra em estudo talvez por esta análise ser mais cara. Perante isto, os marcadores da infecção utilizados neste estudo foram a PCR e o valor de leucócitos que foram recolhidos antes do início do tratamento e no final do mesmo, o que permite avaliar a evolução da infecção. Tanto para o valor de PCR como para o valor de leucócitos, após o tratamento com o antibiótico, verificou-se uma diminuição da média, o que confirma a eficácia do antibiótico, como era expectável. O valor de leucócitos sofreu uma diminuição percentual de 0,1, o que também demonstra uma diminuição do processo infeccioso.

O período de internamento dos doentes envolvidos no estudo apresentou uma grande discrepância entre doentes, variando desde os 7 dias de internamento até aos 164 dias de permanência no hospital. A média para o total da amostra em estudo foi de  $40,4 \pm 28,2$  dias de internamento. Tendo em conta a média de idades da amostra, as suas comorbilidades e os tipos de infecções que apresentam, a média de permanência no hospital não é inesperada. Já em 2013, Bi e os colaboradores contactaram uma média de permanência hospitalar de  $49 \pm 26$  dias e um período de permanência no hospital superior a 30 dias para 76% da amostra considerada e num estudo idêntico ao nosso (BI *et al.*, 2013).

No que diz respeito à duração de tratamento com linezolida, a média de tratamento foi de  $14,8 \pm 0,1$  dias, com um período mínimo de tratamento de 7 dias e um máximo de 90 dias. Apesar da diferença entre o período de tratamento máximo e mínimo, a média de tratamento por nós encontrada é semelhante à encontrada por outros investigadores em estudos idênticos ao nosso, como é o caso dos estudos de Ichie e colaboradores e de Hannai e colaboradores, onde o tempo de tratamento foi, em média, de  $13,4 \pm 10$  dias e  $14,4 \pm 12,6$  dias, respectivamente (ICHIE *et al.*, 2015; HANNAI *et al.*, 2016).

Quanto à via de administração, verifica-se que a via intravenosa (IV) foi a mais frequente (55%) seguida do *switch* via IV/oral com 26% dos doentes. Por fim, temos a via oral com 16% de frequência de prescrição e o *switch* via oral/IV é claramente incomum (3%). Constatamos também noutros estudos publicados, que a via intravenosa domina com 64% (HIRANO *et al.*, 2014) e 61,6% (TAKAHASHI *et al.*, 2011) dos indivíduos incluídos a fazer administração intravenosa do fármaco. A administração de linezolida por via oral seguida de *switch* para intravenoso ou vice-versa ocorreu uma percentagem de 29% num estudo idêntico ao nosso e a administração oral do fármaco foi o menos comum com uma percentagem de 9,3%, o que vai de encontro aos nossos resultados. (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

A maioria dos doentes incluídos no estudo (63,8%) teve alta, sendo que 27,9% acabaram por falecer e 8,3% foram transferidos para outro hospital. Em 2011, Ikuta e os colaboradores verificaram, num estudo idêntico, uma mortalidade de 5% e uma percentagem de cura de 72% (IKUTA *et al.*, 2011).

### **Linezolida e grau de disfunção renal**

No que se refere à CLcr antes do início do tratamento, o valor médio para o total da amostra foi de  $59,4 \pm 42,0$  mL/min num intervalo de valores compreendido entre 5 mL/min e 238 mL/min. De modo a fazer uma melhor caracterização da amostra quanto ao estado da função renal optou-se no presente estudo por classificar os indivíduos em quatro grupos: função renal normal, comprometida, gravemente comprometida e estado final de insuficiência renal. Os resultados revelam que a percentagem de trombocitopenia grave aumentou em função de deteiorização da função renal. Entre os doentes com função renal normal, doentes com função renal comprometida, gravemente comprometida e estado terminal as percentagens de trombocitopenia grave aumentaram de 14,6% para 24%, 28,2% e 33,3%, respectivamente. No caso da trombocitopenia leve, esta relação não foi tão marcada.

Este mesmo ano, Hannai e os colaboradores constataram esta mesma tendência de aumento da percentagem de trombocitopenia com o aumento da disfunção renal. Neste caso, os indivíduos eram classificados como saudáveis ( $CLcr \geq 90$  mL/min), com disfunção renal leve ( $90$  mL/min >  $CLcr \geq 60$  mL/min), com disfunção renal moderada ( $60$  mL/min >  $CLcr \geq 30$  mL/min) e disfunção renal grave ( $CLcr < 30$  mL/min) e as percentagens de trombocitopenia encontradas foram de 9,1%, 18,5%, 71,4% e 81,4%, respectivamente (HANNAI *et al.*, 2016).

De realçar que a média de idades dos doentes em cada um destes grupos foi de 61,5, 71,3, 73,3 e 72,4 anos, respectivamente, sendo significativa a correlação encontrada entre a *clearance* de creatinina e a idade dos indivíduos da amostra em estudo ( $r=-0,376$ ;  $p<0,001$ ). Esta relação encontrada justifica-se pela deteriorização da função renal característica do avançar da idade (WEINSTEIN *et al.*, 2010).

### **Linezolida e discrasias sanguíneas**

Apesar de não ser objectivo deste estudo a análise dos factores de risco que estão na base do surgimento de anemia no decorrer do tratamento com a linezolida verificou-se que, após o tratamento com este fármaco, os valores médios de hemoglobina sofreram uma diminuição percentual de  $-2,6 \pm 16,6$ . Esta diminuição encontrada não é surpreendente uma vez que a linezolida possui propriedades de mielossupressão reversível, capazes de provocar efeitos hematológicos nas linhagens eritrocitária, dos glóbulos brancos e das plaquetas (GERSON *et al.*, 2002). Já outros autores descreveram a anemia verificada no decorrer do tratamento com linezolida apontando como factores de risco a idade e valores basais de hemoglobina baixos (SENNEVILLE *et al.*, 2004).

O valor basal médio de plaquetas para a amostra em estudo foi de  $260,9 \pm 140,8 \times 10^9/L$ , dentro de uma gama de valores ampla que vai desde  $33 \times 10^9/L$  a  $900 \times 10^9/L$ . Uma vez que neste estudo se pretendia avaliar o impacto no valor basal de plaquetas do surgimento de trombocitopenia e que a definição de trombocitopenia usada nesta investigação é uma redução no valor basal (25% ou 50%), optou-se por não excluir doentes que já tinham trombocitopenia antes de iniciar o tratamento com linezolida. Definições idênticas para trombocitopenia foram usadas em estudos com o mesmo objectivo que o nosso (NIWA *et al.*, 2009; NATSUMOTO *et al.*, 2014). Após o tratamento com o antibiótico, o valor médio de plaquetas diminuiu para  $199,9 \pm 131,7 \times 10^9/L$ , num intervalo compreendido entre 8 e  $1011 \times 10^9/L$ , verificando-se assim uma diminuição percentual de  $18,6 \pm 41,1$  no valor de

plaquetas. Esta tendencia discrecente no valor de plaquetas é comum a outros estudos, como por exemplo a investigação realizada por Takahashi e os colaboradores onde o valor médio de plaquetas diminuiu de  $202 \pm 13,9 \times 10^9/L$  antes do inicio do tratamento para  $178 \pm 14 \times 10^9/L$  após o termino deste (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

Neste estudo, 151 (47,9%) dos doentes desenvolveram trombocitopenia (redução de plaquetas  $\geq 25\%$ ). Dentro dos doentes que desenvolveram trombocitopenia, 74 sofreram uma redução no valor de plaquetas  $>50\%$  e 77 sofreram uma diminuição compreendida entre 25-50%. Vários estudos com percentagens semelhantes de trombocitopenia são encontrados na literatura com percentagens de trombocitopenia encontradas de 43,8%, 53,8%, 68,0%, 48,0%, 53,2% e 48,8% (LIN *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2006; MATSUMOTO *et al.*, 2010; BI *et al.*, 2013; ICHIE *et al.*, 2015; HANNAI *et al.*, 2016).

Olhando para as características dos doentes que não desenvolveram trombocitopenia ou apresentaram um grau leve ou grave, verifica-se que a média de idades nos três grupos é semelhante. Na distribuição por sexos, a maioria dos doentes que sofreram trombocitopenia grave eram mulheres (68,9%), mas já no caso dos que desenvolveram esse efeito em grau leve eram, na sua maioria, homens (68,8%). A média de duração do tratamento foi maior nos doentes que desenvolveram trombocitopenia leve ou grave do que nos que não desenvolveram. A média de CLcr inicial foi significativamente inferior no grupo que desenvolveu trombocitopenia grave do que nos outros dois grupos. No que diz respeito à média de valor basal de plaquetas, este valor foi equiparável em todos os grupos.

### **Linezolida e trombocitopenia – factores de risco**

Após esta análise e caracterização da amostra em estudo efetuou-se uma análise multivariada para avaliar a influência que poderiam ter as variáveis CLcr, idade, sexo, duração do tratamento e valor basal de plaquetas sobre o aparecimento de trombocitopenia neste grupo de doentes. Os resultados obtidos por esta análise permitiram associar o surgimento de trombocitopenia leve (redução de 25-50% no valor de base) à duração do tratamento e ao valor basal de plaquetas. No caso da trombocitopenia grave (redução  $>50\%$  no valor de base) a duração do tratamento, o valor basal de plaquetas e a insuficiência renal foram as variáveis encontradas como um risco.

Na realidade, após a realização da análise multivariada com todas as variáveis em estudo, apenas a duração do tratamento (OR=1,047; 95%IC: 1,017–1,077) e o valor basal de

plaquetas (OR=1,004; 95%IC: 1,002–1,006) foram considerados factores de risco para o aparecimento de trombocitopenia leve. Já quando se trata de trombocitopenia grave ou severa, a análise das mesmas variáveis mostra-se significativa para a duração do tratamento (OR=1,033; 95%IC: 1,008–1,059), o valor basal de plaquetas (OR=1,003; 95%IC: 1,001–1,005) e a *clearance* de creatinina (OR=0,988; 95%IC: 0,980–0,996). Os resultados obtidos neste estudo são corroborados pela maioria dos estudos publicados e disponíveis na literatura (ATTASSI *et al.*, 2001; GRAU *et al.*, 2005; LIN *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2006; NIWA *et al.*, 2009; SASAKI *et al.*, 2011; TAKAHASHI *et al.*, 2011; BI *et al.*, 2013; HIRANO *et al.*, 2014; NATSUMOTO *et al.*, 2014; NIWA *et al.*, 2014; ICHIE *et al.*, 2015; HANAI *et al.*, 2016).

#### Valor basal de plaquetas e trombocitopenia

Em 2005, um estudo prospectivo que envolveu 49 doentes, cuja definição de trombocitopenia foi de uma contagem de plaquetas no final do tratamento igual ou inferior a  $100 \times 10^9/L$ , mostrou, através de uma análise multivariada, que o valor basal de plaquetas constituía a única variável de risco ( $p=0,034$ ) no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento (GRAU *et al.*, 2005).

Em 2013, mais uma vez, um valor basal de plaquetas baixo foi considerado um risco num estudo retrospectivo realizado em 50 doentes e com uma percentagem de trombocitopenia encontrada de 48%. A definição de trombocitopenia usada neste estudo foi de uma diminuição  $\geq 25\%$  do valor basal e uma contagem final  $< 100 \times 10^9/L$ . (BI *et al.*, 2013).

Recentemente, em 2014, valores basais de plaquetas  $< 200 \times 10^9/L$  (OR=24,9, 95%IC: 1,53–404,7,  $p=0,024$ ) e um peso inferior a 55kg (OR=33,2, 95%IC: 2,16–510,1,  $p=0,012$ ) foram considerados factores que potenciam a ocorrência de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida. Um ajuste de dose para 20 mg/kg foi sugerido e veio a diminuir significativamente o aparecimento de trombocitopenia sem redução da eficácia clínica num estudo de intervenção (NIWA *et al.*, 2014).

#### Duração do tratamento e trombocitopenia

Em 2002, Attassi e colaboradores realizaram um estudo prospectivo com o objectivo de determinar o impacto da duração do tratamento no desenvolvimento de trombocitopenia. Dos 19 doentes incluídos, 32% desenvolveram trombocitopenia,

concluindo-se que uma duração de tratamento >10 dias é um factor de risco (ATTASSI *et al.*, 2002).

Recentemente, em 2015, foi realizado um estudo retrospectivo que envolveu 47 doentes no qual se obteve a conclusão de que a duração do tratamento e uma contagem de células brancas <1200 células/L constituem factores de risco (ICHIE *et al.*, 2015).

Hirano e colaboradores obtiveram resultados idênticos aos do presente estudo, concluindo que uma duração de tratamento superior a 14 dias [OR=13,3, 95%IC: 3,2–55,6,  $p<0,01$ ] e Clcr baixa [OR=0,98, 95%IC: 0,96–0,99,  $p=0,037$ ] são factores de risco no desenvolvimento deste efeito adverso, num estudo com uma definição de trombocitopenia de uma redução de 30% do valor de basal ou valores de plaquetas <10×10<sup>4</sup>µL (HIRANO *et al.*, 2014).

#### Disfunção renal e trombocitopenia

No entanto, olhando para cada um destes factores de risco, verificamos que a insuficiência renal constitui um dos principais factores mais estudados e associado ao surgimento de discrasias sanguíneas durante o tratamento com linezolida, principalmente trombocitopenia.

Já em 2006, estes resultados eram evidenciados por Wu e colaboradores, quando estes constataram que a tolerabilidade da linezolida era inferior em doentes com insuficiência renal terminal em comparação com estadios menos avançados desta doença. O estudo mostra uma maior percentagem de trombocitopenia no primeiro grupo (78,6% vs. 42,9%;  $p=0,003$ ), definindo trombocitopenia como uma contagem de plaquetas inferior a 100×10<sup>9</sup>/L (WU *et al.*, 2006).

No mesmo ano, outro estudo retrospectivo realizado em 62 doentes a fazer linezolida, usando a mesma definição de trombocitopenia, apresenta uma incidência deste efeito adverso maior entre os doentes com insuficiência renal em comparação com indivíduos saudáveis (64,7% vs 35,6%;  $p=0,039$ ) (LIN *et al.*, 2006).

Em 2009, num estudo retrospectivo envolvendo 42 doentes, e após uma análise univariada, os factores de risco considerados significativos foram uma dose diária ≥22 mg/kg (OR=20,3 95%IC: 2,1–193,9;  $p=0,009$ ), um valor basal de plaquetas baixo (OR=8,437; 95%

IC: 1,367–52,06) e uma *clearance* de creatinina <30mL/min (OR=6,444; 95%IC: 1,136–36,57) (NIWA *et al.*, 2009).

#### Diversos factores de risco e trombocitopenia

Mais recentemente, em 2011, foi realizada uma investigação com o mesmo objectivo deste trabalho que era o de encontrar os factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia. A definição de trombocitopenia considerada foi uma redução de 30% no valor basal de plaquetas e foram identificados três factores de risco independentes para o desenvolvimento de trombocitopenia: a duração do tratamento (OR=3,04, 95%IC: 1,73-5,34,  $p<0,001$ ), uma Clcr diminuída (OR=2,32, 95% IC: 1,45–3,74,  $p<0,001$ ) e infecção do tracto respiratório. Períodos de tratamento iguais ou superiores a 14 dias e uma Clcr <50 mL/min foram as variáveis encontradas como sendo de risco. O tempo para o aparecimento de trombocitopenia em doentes com Clcr <50 mL/min foi significativamente menor do que nos doentes com Clcr  $\geq 50$  mL/min (TAKAHASHI *et al.*, 2011).

Em 2011, Sasaki e colaboradores realizaram um estudo prospectivo envolvendo 110 doentes no qual concluíram que uma CLcr  $\leq 30$  mL/min e a existência prévia de cirrose hepática aumentam o risco de desenvolvimento de trombocitopenia no decorrer do tratamento em aproximadamente 30% (SASAKI *et al.*, 2011). Num estudo retrospectivo realizado com 101 doentes e onde se considerou trombocitopenia uma diminuição  $\geq 50\%$  do valor de basal de plaquetas constatou-se que valores de creatinina sérica elevados e um baixo peso corporal são factores de risco no desenvolvimento de trombocitopenia durante o tratamento com linezolida (NATSUMOTO *et al.*, 2014).

No mesmo ano, Matsumoto e colaborados concluíram, num estudo prospectivo, que a função renal comprometida e períodos de tratamento superiores a 15 dias são factores de risco. Uma  $C_{\min}$  ideal sugerida foi de 3,6-8,2  $\mu\text{g/mL}$ . (MATSUMOTO *et al.*, 2014)

Recentemente, em 2016, um estudo retrospectivo no qual 221 doentes foram incluídos e com uma percentagem de trombocitopenia de 48,8% foi realizado. Após uma análise multivariada conclui-se que doentes com uma CLcr diminuída, que fazem longos cursos de tratamento e doentes em hemodiálise estão em risco aumentado de desenvolver trombocitopenia (HANAI *et al.*, 2016).

Uma possível explicação para estes resultados foi descrita por Nukui e colaboradores em 2013, quando verificaram que as concentrações plasmáticas de linezolida são superiores em doentes com insuficiência renal (CLcr <60 mL/min) em comparação com pessoas saudáveis (14,7 vs 4,8 mg/L;  $p < 0,0001$ ) e que a trombocitopenia é mais frequente em doentes com concentrações de linezolida superiores a 7,5 mg/mL (NUKUI *et al.*, 2013).

Uma forte relação ( $r=0,93$ ) entre a *clearance* de linezolida e a CLcr já tinha sido descrita em 2010, e mais uma vez explicava o mecanismo que a disfunção função renal induz através do aumento da exposição ao fármaco, o que favorece a ocorrência de trombocitopenia (MATSUMOTO *et al.*, 2010).

Tsuji e colaboradores também constataram que uma Clcr diminuída dificulta a *clearance* da linezolida, o que se traduz num aumento de  $C_{\min}$  e da AUC do fármaco. De facto, a contagem de plaquetas diminuiu com o aumento da  $AUC_{0-24h}$  durante o tratamento com linezolida, sobretudo em doentes com insuficiência renal (Clcr <50 mL/min) em que há um aumento da concentração plasmática e de AUC, com consequentes efeitos adversos, tais como trombocitopenia (TSUJI *et al.*, 2011).

Posteriormente estes autores fizeram uma associação não só da trombocitopenia, mas também do desenvolvimento de anemia nestes doentes e as concentrações do fármaco no sangue, concluindo que a linezolida pode atingir níveis sanguíneos e AUC mais elevados nos doentes com disfunção renal, o que pode induzir ao aparecimento destes efeitos adversos graves, tal como se verificou no nosso estudo (TSUJI *et al.*, 2013).

Analisando os resultados destes estudos e comparando com os resultados por nós obtidos, podemos verificar que os nossos resultados vão de encontro aos de outros investigadores, não se verificando nenhum resultado que não fosse expectável. Ainda assim, é de notar que a definição de trombocitopenia varia de estudo para estudo, o que impossibilita uma comparação precisa entre os diferentes trabalhos publicados. Em algumas investigações, a trombocitopenia é definida como sendo uma diminuição superior ou igual a 25% no valor de base (NIWA *et al.*, 2009); noutras, a referência é de uma diminuição de 50% desse valor (FURUAKA *et al.*, 2014). Diminuições iguais ou superiores a 30% (FUJII *et al.*, 2014) e 75% (WU *et al.*, 2006) do valor são também encontradas em alguns artigos. Para além disso, o número de doentes incluídos, as variáveis analisadas, o tratamento estatístico e o tipo de estudo diferem, o que mais uma vez dificulta comparações, como se pode ver na Tabela DI. Ainda assim, uma vez que as variáveis consideradas significativas não diferem, apesar das diferenças e natureza de estudo, podemos considerar que todos os estudos

apontam para os mesmos resultados do presente trabalho. De realçar ainda que o nosso estudo tem um número de doentes incluídos superior a maioria dos estudos referidos o que o torna mais robusto que estes e constitui uma mais valia.

### **Limitações do estudo**

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, não foi possível fazer uma avaliação do impacto do peso no desenvolvimento da trombocitopenia, uma vez que estes dados eram desconhecidos para a grande maioria dos doentes incluídos na amostra, o que impediu a realização de uma análise fidedigna. Uma segunda limitação desta investigação reside no facto da análise da avaliação hepática, que foi inicialmente pensada, não poder ter sido realizada de forma segura, por mais uma vez nem todos os doentes apresentarem os valores necessários para fazer uma classificação Child-Pugh, pelo que, se optou por não incluir este factor na análise.

Outra das limitações deste estudo foi o facto de, no cálculo da *clearance* de creatinina, feito através da equação de Crocroft-Gault, se ter utilizado valores padrão de peso e altura 1,70 m e 70 kg, uma vez que não foi possível obter esses dados na maioria dos doentes incluídos no estudo.

O facto de não ter sido possível a monitorização das concentrações séricas de linezolidina por ainda não ser possível fazer doseamentos séricos deste fármaco nos HUC impossibilitou a correlação dos nossos resultados com os níveis séricos do fármaco.

A medicação utilizada concomitantemente que possa causar trombocitopenia não foi tida em conta neste estudo o que constitui, também, uma limitação.

### **Trombocitopenia e gestão de risco**

Apesar das limitações, este estudo corrobora o que está descrito na literatura e enfatiza a necessidade de monitorização dos valores de plaquetas em doentes com insuficiência renal, com valores de plaquetas baixos e/ou que façam longos cursos de tratamento com linezolidina.

Como foi referido na introdução, ainda não existe um consenso sobre a necessidade de monitorização terapêutica durante o tratamento com linezolidina. Vários estudos sugerem

que a monitorização terapêutica da linezolida poderia ser especialmente útil para ajuste de dose em algumas situações. Sub-exposição significa risco aumentado de fracasso terapêutico e foi documentada em doentes com grandes lesões térmicas (queimaduras) e com fibrose quística e, em contrapartida, sobre-exposição significa o aumento do risco de toxicidade que também foi observada noutros doentes (PEA *et al.*, 2010).

Está demonstrado que alguns efeitos adversos da linezolida como, por exemplo, alterações hematológicas e hiperlactémia, são dependentes da dose e podem ser relacionados a uma inibição reversível da síntese de proteínas mitocondriais. A grande variabilidade observada deve induzir os médicos a considerar a monitorização terapêutica como uma ferramenta valiosa para a gestão de antibioterapia (PEA *et al.*, 2010).

Neste sentido, este estudo constitui uma mais-valia por, mais uma vez, realçar a ocorrência de trombocitopenia em populações de risco e confirmar estes resultados. Estudos como este devem servir de alerta para os médicos que devem ter especial atenção na administração deste antibiótico em determinados doentes, sobretudo polimedicados, em situações clínicas críticas, que têm muitas vezes associadas alterações funcionais com consequentes alterações da função renal, de modo a evitar trombocitopenias e, em casos mais graves, o surgimento de hemorragias ou pancitopenia.

## 6. Conclusão

A linezolida é um antibiótico extremamente importante no combate às doenças infecciosas, causadas por agentes patogénicos de Gram-positivo multirresistentes, em resposta ao aumento da prevalência destes. Apesar da boa tolerabilidade apresentada pela linezolida, alterações hematológicas tais como trombocitopenia, anemia e leucopenia são eventos adversos frequentemente relatados decorrentes do uso deste antibiótico com consequências graves no tratamento dos doentes.

Assim o presente estudo permitiu apontar como relevantes os seguintes factos:

- Existe uma associação entre o surgimento de trombocitopenia e a contagem basal de plaquetas, a função renal e, principalmente, a duração do tratamento.
- Em doentes com um valor basal de plaquetas baixo e/ou que façam longos cursos de tratamento com linezolida devem ser monitorizados, de forma apertada, os valores do hemograma aquando do tratamento com este antibiótico.
- Face aos factores de risco de desenvolvimento de trombocitopenia e ao tipo de doentes actualmente sujeitos a internamento (idosos e /ou alteração da função renal) deve utilizar-se também a monitorização farmacocinética clínica para o ajuste de dose.



## 7. Referências bibliográficas

ABENA, P.A., [et al.] - Linezolid and reversible myelosuppression. **JAMA**. 286 (2001) 1973-1974.

APODACA, A.A.; RAKITA, R.M.- Linezolid-induced lactic acidosis. **The New England Journal of Medicine**. 348 (2003) 86-87.

ARNOLD, D. M., [et al.] - A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 11 (2012) 169-176.

ATTASSI, K., [et al.] - Thrombocytopenia Associated with Linezolid Therapy. **Clinical Infectious Diseases**. 34 (2002) 695-698.

ATTRIDGE, R., [et al.] - Health Care-associated Pneumonia: An Evidence-based Review. **The American Journal of Medicine**. 142 (2011) 689-697.

BABCOCK, H. M.; FRASER, V. M. D. - Clinical Experience with Linezolid: A Case Series of 53 Patients. **Infectious Diseases in Clinical Practice**. 11 (2002) 198-204.

BARBACHYN, M.I R. - Oxazolidinone Structure–Activity Relationships Leading to Linezolid. **Angewandte Chemie**. 42 (2003) 2010-2023.

BÁRBARA, C., [et al.] – PORTUGAL. Doenças Respiratórias em Números. Direcção Geral de Saúde, 2013. ISSN: 2183-0673.

BEHRA-MIELLET, J.; CALVET, L.; DUBREUIL, L. - Activity of linezolid against anaerobic bacteria. **Int J Antimicrob Agents**. 22 (2003) 28-34.

BHALODI, A., [et al.] - Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 57 (2013) 1144-1149.

BI, L., [et al.] - Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia. **Pakistan Journal of Medical Sciences**. 29 (2013) 837-842.

BIRMINGHAM, M.C., [et al.] - Linezolid for the Treatment of Multidrug- Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program. **Clinical Infectious Diseases**. 36 (2003) 159-168.

BRIER, M. E [et al.]- Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 47 (2003) 2775-2780.

BRINK, A. J.; RICHARDS G. A. - Therapeutic drug monitoring: linezolid too?. **Critical Care**. 18 (2014) 525.

BROWN, J; JOSÉ, R; PERISELNERIS, J - Community-acquired pneumonia. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**. 21 (2015) 212-218.

CAI, Y., [et al.] - Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. **Expert Opinion on Investigational Drug**. 22 (2013) 309-315.

CHEN, C. [et al.] - Risk Factors for Thrombocytopenia in Adult Chinese Patients Receiving Linezolid Therapy. **Current Therapeutic Research**. 73 (2012) 195-206.

COCKCROFT D. W.; GAULT M. H. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**. 16 (1976) 31-41.

CONTE, J.E., [et al.] - Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 46 (2002) 1475-1480.

COSSU, A.P., [et al.] - Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? a case report and review of literature. **Eur J Clin Pharmacol**. 70 (2014) 23-28.

DIEKEMA, D. J.; JONES, R. N. - Oxazolidinone antibiotics. **The Lancet**. 358 (2001) 1975-1982.

DRYDEN, M. S. - Complicated skin and soft tissue infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 65 (2010) 35-44.

DRYDEN, M. S. - Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 66 (2011) 7-15.

ENDIMIANI, A., [et al.] - Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* after prolonged treatment of cystic fibrosis patients in Cleveland, Ohio. **Antimicrob Agents Chemother**. 55 (2011) 1684-1692.

ERKURT, M. A., [et al.] - Thrombocytopenia in Adults: Review Article. **Journal of Hematology**. 1 (2012) 44-53.

ESPADINHA, D., [et al.] - Extensive Dissemination of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) between the Hospital and the Community in a Country with a High Prevalence of Nosocomial MRSA. **Plos One**. 8 (2013).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S. **Approval letter**. [Acedido a 1 de Junho de 2016]. Disponível na internet:

[https://web.archive.org/web/20070227111338/http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21130\\_Zyvox\\_approv.PDF](https://web.archive.org/web/20070227111338/http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21130_Zyvox_approv.PDF)

FRENCH, G.- Safety and tolerability of linezolid. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 51 (2003) 45-53.

FROES, F., [et al.] - Consensus document on nosocomial pneumonia. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. 13 (2007) 419-486.

FROES, F., [et al.] - Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. **European Respiratory Journal**. 41 (2013) 1141-1146.

FROES, F., [et al.] - Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. 9 (2003) 435-461.

FUJII, S., [et al.] - Impact of Vancomycin or Linezolid Therapy on Development of Renal Dysfunction and Thrombocytopenia in Japanese Patients. **Chemotherapy**. 59 (2013) 319-324.

GAUER, R; BRAUN M. – Thrombocytopenia. **American Family Physician**. 85 (2012) 612-622.

GOLD, H.; MEKA, V. - Antimicrobial Resistance to Linezolid. **Clinical Infectious Diseases**. 39 (2004) 1010-1015.

GRAU, S., [et al.] - Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 56 (2005) 441-442.

GRAYSON, Lindsay M et al. – **The use of antibiotics**. 6ª edição. Taylor & Francis Group. 2010.

GREEN, S. L.; HUTTENBACK, E.D.; MADDOX J.C. - Linezolid and reversible myelosuppression. **JAMA**. 285 (2001) 1289-1291.

HANAI, Y., [et al.] - A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. **Journal of Infection and Chemotherapy**. 22 (2016) 536-542.

HIRAKI, Y., [et al.] - Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**. 44 (2012) 60-64.

HIRAKI, Y., [et al.] - Influence of Linezolid Clearance on the Induction of Thrombocytopenia and Reduction of Hemoglobin. **The American Journal of the Medical Sciences**. 342 (2011) 456-460.

HIRANO, R., [et al.] - Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. **Int J Clin Pharm**. 36 (2014) 795-799.

HONEYBOURNE, D., [et al.] - Intrapulmonary penetration of linezolid. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 51 (2003) 1431-1434.

ICHIE, T., [et al.] - The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 40 (2015) 279-284.

IKUTA, S., [et al.] - Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. **J Infect Chemother**. 17 (2011) 388-391.

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 171 (2005) 388-416.

JUNGBLUTH G. L.; STALKER, D. J. - Clinical Pharmacokinetics of Linezolid, a Novel Oxazolidinone Antibacterial. **Clinical Pharmacokinetics**. 42 (2003) 1129-1140.

LEE, A., [et al.] – **Adverse Drug Reactions**. 1ª edição. Pharmaceutical Press. 2001.

LEE, E., [et al.] - Linezolid-Associated Toxic Optic Neuropathy: A Report of 2 Cases. **Clinical Infectious Diseases**. 37 (2003) 1389-1391.

LIN, Y., [et al.] - High frequency of linezolid associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. **International Journal of Antimicrobial Agents**. 28 (2006) 345-351.

LIVERMORE, D; WOODFORD, N - Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. **Journal of Infection**. 59 (2009) 4-16.

LONG, K.; VESTER, B. - Resistance to Linezolid Caused by Modifications at Its Binding Site on the Ribosome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 56 (2011) 603-612.

LUX, L. J., [et al.] - Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Measures for Guiding Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Pneumonia. **Comparative Effectiveness Reviews**. 136 (2014).

MATSUMOTO, k., [et al.] - Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**. 44 (2014) 242-247.

MATSUMOTO, K., [et al.] - Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. **International Journal of Antimicrobial Agents**. 36 (2010) 179-181.

MENDES <sup>a</sup>, R.E., [et al.] - Summary of linezolid activity and resistance mechanisms detected during the 2012 LEADER surveillance program for the United States. **Antimicrob Agents Chemother**. 58 (2014) 1243-1247.

MENDES <sup>b</sup>, R.E., [et al.] - Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). **J Antimicrob Chemother**. 69 (2014) 1582-1588.

MISTRY. R. D. - Skin and Soft Tissue Infections. **Pediatric Clinics of North America**. 60 (2013) 1063-1082.

MONA, I. E.; SALLY, A. H. - Single-dose linezolid pharmacokinetics in critically ill patients with impaired renal function especially chronic hemodialysis patients. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**. 35 (2014) 405-416.

MONACO, M., [et al.] - Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of Staphylococcus aureus. **Curr Top Microbiol Immunol**. 10 (2016).

MOYLETT, E.H., [et al.] - Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. **Clin Infect Dis.** 36 (2003) 313-318.

NATSUMOTO, k., [et al.] - Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult Patients. **Infection.** 42 (2014) 1007-1012.

NIWA, T., [et al.] - Reduction of linezolid associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.** 79 (2014) 93-97.

NIWA, T., [et al.] - Retrospective Cohort Chart Review Study of Factors Associated With the Development of Thrombocytopenia in Adult Japanese Patients Who Received Intravenous Linezolid Therapy. **Clinical Therapeutics.** 31 (2009) 2126-2133.

NUKUI, Y., [et al.] - High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** 68 (2013) 2128-2133.

ORRICK, J. J., [et al.] Thrombocytopenia Secondary to Linezolid Administration: What Is the Risk?. **Clinical Infectious Diseases.** 35 (2002) 348-349.

PATEL, N., [et al.] - A comparative evaluation of adverse platelet outcomes among Veterans' Affairs patients receiving linezolid or vancomycin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** 67 (2012) 727-735.

PEA, F., [et al.] - Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** 54 (2010) 4605-4610.

PEA, F.; VIALE, P. - Pharmacodynamics of antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-positive hospital infections. **Future Drugs.** 5 (2007) 255-270.

PUGH, R.N., [et al.] - Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg.** 60 (1973) 646-649.

PUZNIAK, L. A. [et al.] - Impact of Weight on Treatment Efficacy and Safety in Complicated Skin and Skin Structure Infections and Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Clinical Therapeutics.** 35 (2013) 1557-1570.

RUBINSTEIN, E., [et al.] - Worldwide Assessment of Linezolid's Clinical Safety and Tolerability: Comparator-Controlled Phase III Studies. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 47 (2003) 1824-1831.

RUBINSTEIN, E.; VINH, D. C. - Linezolid: a review of safety and tolerability. **Journal of Infection**. 59 (2009) 59-74.

SASAKI, T., [et al.] - Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 55 (2011) 1867-1873.

SCHECTER, G.F., [et al.] - Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**. 50 (2010) 49-55.

SENNEVILLE, E., [et al.] - Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 54 (2004) 798-802.

SHORR, A. F., [et al.] - Predictors of Clinical Success in the Treatment of Patients with Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Nosocomial Pneumonia (NP). **PLoS One**. 10 (2015).

SISSON, T. L.; JUNGBLUTH G. L.; HOPKINS N. K. - Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. **Eur J Clin Pharmacol**. 57 (2002) 793-797.

SLATTER, J. G., [et al.] - Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [<sup>14</sup>C] linezolid to healthy human subjects. **Drug Metab Dispos**. 29 (2001) 1136-1145.

SMITH,P.F.[etal.]Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancerpatients with neutropenia. **Ann Oncol**. 14 (2003) 795-801.

STANTON, L. G., [et al.] - Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. **Antimicrob Agents Chemother**. 46 (2002) 2723-2726.

STEIN, G. E; WELLS E. M. - The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: vancomycin and linezolid. **Current Medical Research & Opinion**. 26 (2010) 571-588.

SWANEY, S. M., [et al.] - The Oxazolidinone Linezolid Inhibits Initiation of Protein Synthesis in Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 42 (1998) 3251-3255.

TAKAHASHI, Y., [et al.] - Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. **J Infect Chemother**. 17 (2011) 382-387.

TAYLOR, A. R. - Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections. **Primary Care: Clinics in Office Practice**. 40 (2013) 637-654.

TILLITSON G.S. - Hematologic effects of antimicrobials: focus on the oxazolidinone linezolid. **Pharmacotherapy**. 21 (2001) 1010-1013.

TONG, S., [et al.] - Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. **Clinical Microbiology Reviews**. 28 (2015) 603-661.

TSUJI, Y., [et al.] - Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. **J Clin Pharmacol**. 53 (2013) 967-973.

TSUJI, Y., [et al.] - Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. **J Infect Chemother**. 17 (2011) 70-75.

WALKEY, A. J., [et al.] - Linezolid vs Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia. **Chest Journal**. 139 (2011) 1148-1155.

WEINSTEIN, J. R.; ANDERSON, S. - The aging kidney: physiological changes. **Adv Chronic Kidney Dis**. 17 (2010) 302-307.

WONG, G., [et al.] - How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? **Infectious Diseases**. 14 (2014) 288-299.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. [Acedido a 1 de Junho de 2016]. Disponível na Internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf)

WU, V., [et al.] - High Frequency of Linezolid-Associated Thrombocytopenia and Anemia among Patients with End-Stage Renal Disease. **Clinical Infectious Diseases**. 42 (2006) 66-72.

ZHANG, Y.M., [et al.] - High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid. **Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International**. 14 (2015) 287-292.

ZOLLER, M., [et al.] - Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. **Critical Care**. 18 (2014).

ZURENKO, G., [et al.] -In Vitro Activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 40 (1996) 839-845.

ZURENKO, G.E., [et al.] - In Vitro Activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 40 (1996) 839-845.

Zyvoxid®. Resumo das Características do Medicamento. [Acedido a 18 de Maio de 2016]. Disponível na internet:

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31806&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31806&tipo_doc=rcm).



## 8. Anexo



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Refª **032-CE-2016**

Data 23/05/2016

C/C aos Exmos. Senhores  
Investigadores e co-investigadores

Exmo Senhor  
Prof. Doutor Duarte Nuno Vieira  
Director da Faculdade de Medicina de  
Universidade de Coimbra

**Assunto: Pedido de parecer à Comissão de Ética - Projecto de Investigação autónomo (refª CE-033/2016).**

**Investigador(a) Principal:** Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano

**Co-Investigador(es):** Marília João Rocha, Fernando Fernandez-Llimos e Vanessa Sofia Ferreira Lopes

**Título do Projecto:** *"Identificação de fatores de risco associados ao desenvolvimento de discrasias sanguíneas durante o tratamento com linezolid"*.

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projecto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve:

**"Parecer favorável não se excluindo, no entanto, a necessidade de submissão à Comissão de Ética do CHUC, Instituição onde será realizado o Projecto"**.

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,

Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

HC

SERVICIOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG • COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 707 (Ext. 542707) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: [comissaoetica@fmed.uc.pt](mailto:comissaoetica@fmed.uc.pt) | [www.fmed.uc.pt](http://www.fmed.uc.pt)