

Plaquetopenia induzida por linezolida. Uma realidade na vida real?

Pedro André Karkow Blos^{1*}, Kelli Luisa Konflanz², Marina Portella de Assis², Andréa Wiesioeki², Thiago Henrique Gewehr Hoff¹, Marcelo Carneiro³

¹ Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Hospital Santa Cruz, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

* pedroblos@hotmail.com

Introdução. A linezolida é um antibacteriano da classe das oxazolidinonas, exibindo espectro de ação contra bactérias gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococos* resistentes à vancomicina (VRE)¹. Apesar da boa tolerância do fármaco, há relatos de eventos adversos hematológicos, como a trombocitopenia, especialmente nos casos em que há tratamento prolongado com a droga, insuficiência renal, contagem baixa de plaquetas basal, escores de comorbidades elevados e associações com drogas das quais a trombocitopenia está dentre os efeitos adversos. Esse parafefeito pode tornar perigoso o uso da linezolida em alguns pacientes, todavia, existem poucos estudos abordando sua toxicidade hematológica². O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de trombocitopenia em pacientes que receberam linezolida, por mais de 48 horas, como solução intravenosa na dose diária de 1200 mg (600 mg a cada 12 horas).

Metodologia. Esse trabalho trata-se de uma coorte retrospectiva realizada no Hospital Santa Cruz, na cidade de Santa Cruz do Sul. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos que receberam linezolida intravenosa, entre Dezembro de 2009 e Julho de 2014, por mais de 48 horas. Foram excluídos pacientes que faleceram ou tiveram alta nas primeiras 48 horas. O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética. Trombocitopenia foi considerada como diminuição de plaquetas $\geq 25\%$ do valor anterior ao tratamento e contagem final $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ³. Os pacientes foram classificados conforme o escore de comorbidade de Charlson. A depuração de creatinina foi estimada a partir da creatinina sérica, sendo que pacientes com creatinina $\geq 1,3$ anterior ao tratamento foram considerados com Insuficiência Renal Aguda. Os pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico foram diagnosticados pelo médico ou foram avaliados conforme as definições recomendadas pela Conferência de Consenso de Sepse. Terapia associada foi considerada quando se utilizou outro antibiótico ou antifúngico além da linezolida. A análise foi realizada usando o SPSS, versão 2.0. Os valores de *P* foram calculados usando os testes χ^2 e *t* de Student, sendo que $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados. Um total de 78 pacientes foram tratados com linezolida durante o período estudado. Desses, 24 foram excluídos, e a incidência de plaquetopenia foi de 7,4% (4 pacientes). As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. O diagnóstico de sepse grave/choque séptico teve incidência de 75,9%, sendo que o foco pulmonar foi o mais frequente (31%). As hemoculturas foram positivas em 10 (34,5%), sendo que, desses, 40% confirmaram a presença de MRSA. O uso de terapia combinada ocorreu em 45 (83,3%) pacientes, sendo a associação de meropenem e fluconazol as mais prescritas. De acordo com as definições de trombocitopenia sugeridas por Niwa et al. (2014), dos 54 pacientes analisados, 4 (7,4%) apresentaram esta condição clínica, conforme a Tabela 2. Um total de 45 pacientes necessitaram de antibioticoterapia associada à linezolida, porém apenas 3 (6,7%) manifestaram trombocitopenia nessas combinações medicamentosas. Os

valores encontrados nesses pacientes variaram de 99.000 a 216.000 plaquetas anterior ao tratamento, e de 36.000 e 63.000 após o tratamento. A análise da função renal demonstrou que, dos 54 pacientes avaliados, 19 (35,9%) desenvolveram algum grau de lesão renal durante o tratamento, sendo que, segundo os critério de classificação de RIFLE, 3 (15,8%) foram classificados como *Risk* (classe R), 3 (15,8%) como *Injury* (classe I), 3 (15,8%) como *Failure* (classe F) e 10 (52,6%) como *Loss* (classe L). A função renal de 4 pacientes não foi possível ser avaliada pela falta de dados laboratoriais. Dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda, 2 (6,2%) manifestaram trombocitopenia (p=0,992). A plaquetopenia não alterou a relação desfecho mortalidade nos pacientes estudados, sendo que o escore de Charlson e a necessidade de ventilação mecânica foram relacionados a maior mortalidade.

Tabela 1. Características demográficas dos 54 pacientes que utilizaram Linezolida, no Hospital Santa Cruz, RS

Características demográficas	N (%)
Sexo	
Masculino	40 (74.1%)
Idade, median (IQR)	58 (45-72)
Charlson, median (IQR)	5 (2-6)
Plaquetas antes tratamento (mm ³), median (IQR)	237000 (157000-375000)
Plaquetas após tratamento (mm ³), median (IQR)	215000 (168000-343000)
Duração do tratamento (dias), median (IQR)	9 (5-14)
IRA antes tratamento	32 (59.3%)
Hemodiálise durante o tratamento	11 (20.4%)
Transfusões	29 (53.7%)
Choque séptico/sepsis grave	41 (75.9%)
Terapia Combinada	45 (83.3%)
Meropenem	28 (62.2%)
Cefepime	6 (13.3%)
Metronidazol	7 (15.5%)
Fluconazol	7 (15.5%)
Micafungina	6 (13.3%)
Hemocultura realizada	39 (72.2%)
Positiva	10 (25.6%)

Unidade de Terapia Intensiva	38 (70.4%)
Ventilação Mecânica	34 (63.0%)
Tempo de internação (dias), median (IQR)	31 (21-40)
Tempo de internação UTI (dias), median (IQR)	14 (7-20)
Óbito	24 (44.4%)

IQR (25-75), Intervalo Interquartil; IRA, Insuficiência Renal Aguda, UTI, Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 2. Características dos pacientes e variáveis de internação associadas ao desenvolvimento de trombocitopenia e uso de Linezolida, nos pacientes do Hospital Santa Cruz, RS

	Sim (%) N = 4	Não (%) N = 50	P
Homens	3 (75.0)	37 (74.0)	1.00
Idade (anos), median (IQR)	71 (65-76)	58 (45-69)	0.11
Charlson, median (IQR)	7 (6-8)	4 (2-6)	0.03
Duração do tratamento (dias), median (IQR)	4 (3.5-4)	10 (6-14)	0.03
Hemodiálise	0 (0)	11 (22.0)	0.68
Transfusão antes da linezolida	3 (75.0)	26 (52.0)	0.71
Sepse	3 (75.0)	35 (70.0)	1.00
Unidade de Terapia Intensiva	3 (75.0)	35 (70.0)	1.00
Ventilação Mecânica	3 (75.0)	31 (62.0)	1.00
Terapia combinada	3 (75.0)	42 (84.0)	1.00
Óbito	2 (50.0)	22 (44.0)	1.00

Discussão. Neste estudo, observou-se uma baixa incidência de trombocitopenia pelo uso da linezolida, o que pode sugerir uma segurança hematológica, amenizando o subtratamento, especialmente em situações que é necessário um tratamento prolongado, ao contrário dos resultados apresentados por Sasaki et al (2011). Diversos estudos demonstram que a linezolida prescrita por tempo prolongado (> 14 dias) aumenta a incidência de trombocitopenia, o que não foi verificado nesse estudo, possivelmente pela menor duração do tratamento. No presente estudo, parece ser possível correlacionar o advento de plaquetopenia com idade avançada e a população masculina, apesar da diferença não ser significativa. Os dados encontrados apresentaram baixa incidência de trombocitopenia quando utilizada terapia associada, todavia, o estudo realizado por Chao Chen et al. (2012), elencou levofloxacino, meropenem e caspofungina como principais causadores desse evento quando associados à linezolida. O escore de comorbidade de Charlson foi elevado e a relação com trombocitopenia foi significativa, ao contrário da relação entre trombocitopenia e número de óbitos. Algumas limitações neste estudo devem ser consideradas, pois muitos pacientes foram excluídos devido à falta de informações médicas, baixo tempo de uso do medicamento e realização de transfusão de plaquetas.

Conclusão A prevalência de trombocitopenia após tratamento com linezolida não foi significativa no grupo de pacientes avaliados. O presente estudo, contudo, teve certas limitações e novos estudos com amostragens maiores são necessários.

Referências.

1. Dong H, Xie J, Chen L et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2014;22:35-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.01.016>
2. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, 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. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44(3):242-7. DOI: [10.1016 / j.ijantimicag.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010)
3. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 795-799. DOI: [10.1007/s11096-014-9961-6](https://doi.org/10.1007/s11096-014-9961-6)
4. Chao Chen BS, Dai-Hong Guo MS, Xiutang Cao MS, et al. Risk Factors for Thrombocytopenia in Adult Chinese Patients Receiving Linezolid Therapy. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012; 73(6):195-206. DOI: [10.1016/j.curtheres](https://doi.org/10.1016/j.curtheres)
5. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents CH.* 2011; 55(5):1867-1873. DOI: [10.1128/AAC.01185-10](https://doi.org/10.1128/AAC.01185-10)

AHEAD OF PRINT