

ATIVIDADE DA LINEZOLIDA FRENTE A *Mycobacterium tuberculosis*

Cássia Vitória Marinelli Bahu (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Renata Alexandre de Oliveira, Rosilene Fressatti Cardoso, Jean Eduardo Meneguello, Katiany Rizzieri Caleffi-Ferracioli, Regiane Bertin de Lima Scodro (Orientadora). E-mail: rbiscodro@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea: Ciências da Saúde/Microbiologia.

Palavras-chave: Tuberculose; concentração inibitória mínima; resistência.

RESUMO

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* abrange um grupo de bactérias que podem causar a tuberculose, sendo seu principal representante *Mycobacterium tuberculosis*. Esta doença caracteriza-se por ser um problema grave de saúde pública a nível global, destacando a alta transmissibilidade pelo ar com a presença de aerossóis contendo o bacilo, o tratamento é prolongado ocasionando abandono do mesmo e por consequência a seleção de bactéria multirresistentes. Para ser efetivo, o tratamento básico deve ser poliquimioterápico e por 6 meses, com fármacos como isoniazida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA). Entretanto, o desenvolvimento de bacilo resistente a esses fármacos tem sido muito preocupante atualmente, nesse sentido, há a necessidade de estudos que envolvam a utilização de fármacos já disponíveis no mercado como alternativa para o tratamento nesses casos de opções limitadas. O objetivo desse estudo avaliou o potencial da linezolida (LNZ), frente à cepa padrão e aos isolados clínicos de *M. tuberculosis* que são resistentes aos fármacos do esquema básico de tratamento, por meio da técnica de REMA (*Resazurin Microtiter Assay Plate*). A concentração inibitória mínima (CIM) de 0,5 µg/mL foi observada tanto na cepa padrão de *M. tuberculosis* H₃₇Rv quanto no isolado clínico 47S, que é resistente à INH, RIF e EMB. Já no isolado 3614, bactéria multirresistente, a CIM foi de 0,25 µg/mL. Esses resultados indicam o potencial da linezolida no tratamento de tuberculose, incluindo a tuberculose resistente a múltiplos fármacos (MDR-TB).

INTRODUÇÃO

Mycobacterium tuberculosis, é o principal representante do complexo de bactérias responsável por causar a doença tuberculose (TB), que é a principal causa de morte no mundo por agente infeccioso isolado. Só no ano de 2023, 1,25 milhões de pessoas morreram de TB. Esta doença, destaca-se pela sua alta transmissibilidade pelo ar, tornando crucial o diagnóstico precoce da doença. É capaz de atingir principalmente as vias respiratórias superiores local onde estabelece seu processo infeccioso. O tratamento da doença inclui medicamentos já disponíveis como

rifampicina (RIF), isoniazida (INH), etambutol (EMB) e pirazinamida (PZA) (WHO, 2023). Um dos grandes desafios da doença está relacionado com a resistência do bacilo a um ou mais desses antimicrobianos utilizados no tratamento da doença. Esse cenário é preocupante uma vez que não é disponível um único fármaco que seja efetivo a fim de tratar o bacilo resistente, levando ao agravamento da tuberculose e consequentemente, a uma doença de difícil tratamento (SAVIOLI *et al.*, 2019). Os pacientes afetados pelas cepas resistentes a medicamentos dentro do regime de tratamento mais longo e dispendioso, envolvendo combinações de medicamentos de segunda linha (coquetéis), resulta no aparecimento de efeitos adversos, cenário que reforça a urgência em encontrar e adotar novas terapias eficazes a fim de simplificar e encurtar a duração do tratamento para muitos desses pacientes, reduzindo potencialmente os efeitos adversos (YU *et al.*, 2025).

De modo geral, além da resistência proveniente de repetidas exposições aos medicamentos, os microrganismos patógenos são submetidos a alta pressão ambiental e de seleção genética, resultando em cepas de resistência a múltiplos fármacos ao longo do tempo. Assim, desenvolvem estratégias próprias que os permitem adquirir novas competências no organismo do hospedeiro a fim de continuar sua infecção e adquire resistência por meio de transferência horizontal de genes, que inclui conjugação por plasmídeo, transformação e transdução. Os mecanismos de resistência contra os fármacos já existentes incluem, mecanismos de barreira (redução da permeabilidade e bombas de efluxo), degradação ou inativação de enzimas, modificação do alvo do fármaco a partir de mutações (SACHAN *et al.*, 2023).

A linezolina (LZD), é um antibiótico da classe das oxazolidinonas utilizados para tratamento de infecções bacterianas graves, de bactérias resistentes a antimicrobianos. Em 2000, a *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu aprovação para a linezolida, tornando-a uma opção de tratamento para infecções de pele e tecidos moles, pneumonia e outras infecções sérias provocadas por bactérias Gram-positivas resistentes a múltiplos medicamentos, incluindo enterococos resistentes à vancomicina. A LNZ, parece ter atividade bactericida precoce contra o bacilo da TB e tem sido usada em alguns casos para tratar TB resistente. Diretrizes internacionais recentes recomendam incluir linezolida no tratamento de todos os pacientes com tuberculose multirresistente, mas há preocupações sobre se existem evidências suficientes para nos dizer o quão bem ela funciona, qual a melhor dose e a segurança para sua administração (SANTOS *et al.*, 2020).

Sendo assim, foi realizado uma pesquisa a fim de avaliar a atividade *in vitro* da linezolida contra a cepa padrão e isolados clínicos de *M. tuberculosis*.

MATERIAIS E MÉTODOS

A cepa padrão de *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC (27294) e dois isolados clínicos de *M. tuberculosis* com diferentes perfis de sensibilidade aos antimicrobianos

pertencentes à micobacterioteca do Laboratório de Bacteriologia Médica (LEPAC-UEM) foram selecionados para este estudo. As culturas bacterianas foram mantidas em meio líquido, em Middlebrook 7H9 suplementado com 10% de OADC a temperatura de 35 °C por 15 – 21 dias.

A concentração inibitória mínima (CIM) de LNZ para cada isolado clínico de *M. tuberculosis* foi determinada pelo método *Resazurin Microtiter Assay Plate* (REMA), técnica descrita por Palomino *et al.* (2002), utilizando uma microplaca de 96 orifícios. Resumidamente, a técnica baseia-se em uma microdiluição de fármacos em meio de cultura. Após adição de inóculo micobacteriano padronizado e das concentrações seriadas de LNZ, a placa foi incubada por 7 dias a 35 °C. Em seguida, foi adicionado resazurina (0,02%) e a leitura foi feita após 24 horas. A mudança da cor azul para rósea pela redução da resazurina foi considerada como presença de crescimento bacteriano. A CIM definida como a menor concentração do fármaco capaz de inibir a mudança de cor da resazurina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O perfil de susceptibilidade à linezolida para a cepa padrão e para dois isolados clínicos multirresistentes de *M. tuberculosis* está apresentado na tabela 1. A CIM da cepa padrão de *M. tuberculosis* H₃₇Rv foi de 0,5 µg/mL, esta cepa é pan-susceptível, ou seja, não possui resistência a fármacos utilizados rotineiramente para tratamento da TB. O isolado clínico 47S, possui resistência à isoniazida, rifampicina e ao etambutol, igualmente como a cepa padrão, apresentou CIM de 0,5 µg/mL. Outro isolado clínico testado foi o 3614, que apresenta resistência a cinco fármacos (INH, RIF, EMB, etionamida e estreptomicina), este isolado clínico apresentou CIM de 0,25 µg/mL para a linezolida.

Tabela 1. Concentração Inibitória Mínima (CIM) da linezolida, frente à cepa de referência de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv e dos isolados clínicos 47S e 3614.

Linhagem/cepa	Perfil de susceptibilidade	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL) (Linezolida)
H ₃₇ Rv	S	0,5 (µg/mL)
47S	INH ^R ; RIF ^R ; EMB ^R	0,5 (µg/mL)
3614	INH ^R ; RIF ^R ; EMB ^R ; Et ^R ; S ^R	0,25 (µg/mL)

*S, sensível; *INH^R, resistente a isoniazida; *RIF^R resistente a rifampicina; *EMB^R resistente a etambutol; Et^R resistente a etionamida; S^R resistente a etambutol.

Nossa pesquisa corrobora com estudos semelhantes com a cepa H₃₇Rv e isolados clínicos de *M. tuberculosis* que mostram que a CIM típica da linezolida está entre 0,125 e 0,5 µg/mL (Yang *et al.*, 2012). Além disso, alguns isolados, mesmo multirresistentes, mantêm essa faixa de CIM, refletindo a eficácia consistente da

linezolida contra esses perfis, sugerindo que a resistência a outros fármacos não afeta a sensibilidade à linezolida.

CONCLUSÕES

A análise da CIM demonstrou que a linezolida pode ser uma alternativa eficaz para o tratamento de tuberculose, sobretudo em bactérias consideradas resistentes ao tratamento convencional. Os valores de CIM indicam uma alta relevância do fármaco, evidenciando um bom resultado quanto à concentração de linezolida capaz de inibir o crescimento bacteriano. Para obter um panorama mais representativo da susceptibilidade de *M. tuberculosis* à LNZ na nossa região, é importante estudos com um maior número de isolados clínicos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação Araucária pelo apoio financeiro para realização deste trabalho e a minha orientadora, Regiane Bertin de Lima Scodro, e coorientadora pela oportunidade proporcionada, contribuindo para a formação acadêmica. Agradeço à mestrandia Renata Alexandre de Oliveira pelas instruções nos experimentos realizados.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2023). **Global Tuberculosis Report 2023**. Acesso em: 31 ago. 2025.

SACHAN, R. S. K. *et al.* Overcoming *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance: Novel Medications and Repositioning Strategies. **ACS Omega**, v. 8, n. 36, p. 32244-32257, 1 set. 2023. Acesso em: 1 ago. 2025.

SANTOS, N. C. S. *et al.* Determination of minimum bactericidal concentration, in single or combination drugs, against *Mycobacterium tuberculosis*. **Future Microbiology**, v. 15, n. 2, p. 107-114, 2020. Acesso em: 1 ago. 2025.

SAVIOLI, M. T. G. *et al.*, Resistência bacilar primária em tuberculose multidrogarresistente e fatores preditivos associados à cura, em um centro de referência da cidade de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, p. e20180075, 2019. Acesso em: 1 ago. 2025.

YANG, C. *et al.* *In vitro* activity of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 65, n. 3, p. 240-242, 2012. Acesso em: 1 ago. 2025.

34º Encontro Anual de Iniciação Científica
14º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



12 e 13 de novembro de 2025

YU, S. et al. Nanopore sequencing for precise detection of *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance: a retrospective multicenter study in China. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 63, n. 4, p. e0181324, abr. 2025. Acesso em: 1 ago. 2025.