

Reverendo o tratamento para pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

Reviewing Treatment for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

Revisión del tratamiento para la neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Recebido: 03/12/2021 | Revisado: 13/12/2021 | Aceito: 18/12/2021 | Publicado: 02/01/2022

Márcia Farsura de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8462-0431>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: mmfarsura@yahoo.com.br

Caroline Silva de Araujo Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-292X>
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: carolinearaujo689@gmail.com

Rômulo Daniel Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2148-0440>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: romulo_sanches@hotmail.com

Jemerson Costa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-7994>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: jemersoncosta@hotmail.com

Tháisa Munique Ferreira Costa de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-0629>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: thaisamunique@hotmail.com

Isa Vitória Gonçalves Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6639-2594>
Centro Universitário Atenas, Brasil
E-mail: araujoisavitoria@gmail.com

Rubemhaone Alberto Paulino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1934-6947>
Centro Universitário Atenas, Brasil
E-mail: rhaonepaulino@gmail.com

Mona Khaled Abdul Rahim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-263X>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: monarahim@live.com.pt

Gabryelle Moreira Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6232-3206>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: gabryelle2711@hotmail.com

Ana Gabrielly Masson Itacarambi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9369-8978>
Faculdade IMEPAC, Brasil
E-mail: ana-gabrielly14@hotmail.com

Gustavo Henrique Silva Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-0026>
Universidade Anhembí Morumbi, Brasil
E-mail: gustavohenrique.ribeiro@hotmail.com

Anderson Poubel Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7795-7519>
Universidade Iguazu, Brasil
E-mail: andebati@yahoo.com.br

Monique de Paula Pereira Grillo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1535-6037>
Universidade Iguazu, Brasil
E-mail: dramoniquegrillo@gmail.com

Resumo

Introdução: O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) pode causar diversas infecções, tanto dermatológicas, quanto infecções invasivas, como pneumonia, empiema e sepse. Devido sua importância e

patogenicidade, é considerado um problema de saúde pública mundial, o que implica em necessidade de pesquisar por esquemas terapêuticos mais eficientes. Especificamente para o tratamento de pneumonia por MRSA, a vancomicina e a linezolida são as principais drogas utilizadas. Objetivo: O objetivo principal deste estudo foi comparar os dois fármacos quanto a sua eficácia no tratamento da pneumonia por MRSA, por meio da revisão dos aspectos mais recentes da literatura. Metodologia: Por meio de revisão narrativa, foram averiguados os prós e contras de cada intervenção terapêutica, assim como os aspectos farmacológicos individuais e a fisiopatologia da infecção bacteriana em questão. Conclusão: Por fim, concluiu-se que a linezolida apresenta superioridade frente à vancomicina, com melhores taxas de redução de mortalidade e tempo de hospitalização, junto a menor risco de complicações e eventos adversos, além de maior flexibilidade terapêutica, melhor custo benefício e menores taxas de resistência.

Palavras-chave: Pneumonia; *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina, Linezolida; Vancomicina.

Abstract

Introduction: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) can cause several infections, both dermatological and invasive infections, such as pneumonia, empyema and sepsis. Due to its importance and pathogenicity, it is considered a worldwide public health problem, which implies the need to search for more efficient therapeutic regimens. Specifically for the treatment of MRSA pneumonia, vancomycin and linezolid are the main drugs used. Objective: The main objective of this study was to compare the two drugs in terms of their effectiveness in the treatment of MRSA pneumonia, through a review of the most recent aspects of the literature. Methodology: Through a narrative review, the pros and cons of each therapeutic intervention were investigated, as well as the individual pharmacological aspects and the pathophysiology of the bacterial infection in question. Conclusion: Finally, it was concluded that linezolid is superior to vancomycin, with better rates of reduced mortality and length of hospital stay, along with a lower risk of complications and adverse events, in addition to greater therapeutic flexibility, better cost-effectiveness and lower resistance rates.

Keywords: Pneumonia; Methicillin, Linezolid resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin.

Resumen

Introducción: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) puede causar varias infecciones, tanto dermatológicas como invasivas, como neumonía, empiema y sepsis. Por su importancia y patogenicidad, se considera un problema de salud pública mundial, lo que implica la necesidad de buscar regímenes terapéuticos más eficientes. Específicamente para el tratamiento de la neumonía por MRSA, la vancomicina y el linezolid son los principales fármacos utilizados. Objetivo: El objetivo principal de este estudio fue comparar los dos fármacos en términos de su efectividad en el tratamiento de la neumonía por MRSA, a través de una revisión de los aspectos más recientes de la literatura. Metodología: A través de una revisión narrativa, se investigaron los pros y contras de cada intervención terapéutica, así como los aspectos farmacológicos individuales y la fisiopatología de la infección bacteriana en cuestión. Conclusión: Finalmente, se concluyó que linezolid es superior a la vancomicina, con mejores tasas de reducción de mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria, junto con menor riesgo de complicaciones y eventos adversos, además de mayor flexibilidad terapéutica, mejor costo-efectividad y menor tasas de resistencia.

Palabras clave: Neumonía; Meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid; Vancomicina.

1. Introdução

A pneumonia adquirida no hospital (PNMH) e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PNMVM) possuem a maior prevalência dentre as infecções nosocomiais, constituindo importante causa de mortalidade e morbidade em pacientes hospitalizados (Metersky & Kalil, 2017); enquanto a pneumonia adquirida na comunidade (PNMAC) é a causa infecciosa mais comum de letalidade no mundo (Kolditz & Ewig, 2017).

Dentre os principais patógenos relacionados a infecções hospitalares, destacam-se o *Clostridium difficile* e o *Staphylococcus aureus* (Monegro; Muppidi; Regunath, 2020). Esse último também é um agente bastante prevalente nas causas de PNMAC, em sua forma severa, especificamente a cepa resistente à metilina (MRSA) (Self et al., 2016). Assim, a propagação do MRSA, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, possui extremo impacto na saúde pública, devido sua alta patogenicidade (Watkins; Holubar; David, 2019).

A primeira cepa de MRSA foi identificada em 1960, na Inglaterra, e, desde então, já se disseminou em todos continentes, demandando um aumento mundial da necessidade de utilizar antibióticos mais eficazes (Monaco et al., 2017). Consequentemente, a escolha de medicamentos para o tratamento de infecções MRSA é um desafio; especificamente para pneumonia, a vancomicina e linezolida são recomendadas pela maioria das autoridades de saúde, porém algumas questões

como: disponibilidade da droga no parênquima pulmonar, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, inibição de toxinas bacterianas, tempo de prescrição, dentre outros pode gerar dúvida (Pham; Asif; Hamarshi, 2018; Rossato; Reiter; D’azevedo, 2018)

Questionou-se, diante dos fatos, se a linezolida é superior à vancomicina no tratamento de pneumonia por MRSA e em que aspectos poderia ser superior ou não. Tal questionamento se baseia ao considerar que a vancomicina, apesar de ser um antibiótico de amplo espectro e que conta com extensos estudos, enfrenta resistências variadas de cepas de *S. aureus* e outros agentes (Mimica & Berezin, 2006; Kumar, 2016; Mcguinness, Malachowa, Deleo, 2017). Não obstante, sua nefrotoxicidade e outros eventos adversos podem ser aspectos deletérios, especialmente se instituída para tratamento de pacientes graves (Van Hal; Paterson; Lodise, 2012; Filippone; Kraft; Farber, 2017).

Quanto à linezolida, há poucas referências de resistência entre as cepas de MRSA, além de ser uma droga com menor documentação acerca de eventos adversos graves e com perfil de segurança superior, embora possa interagir com alguns antidepressivos e acarretar síndrome serotoninérgica. Outrossim, é um antibiótico de semelhante espectro, sendo indicada para infecções graves por bactérias gram positivas multirresistentes e, inclusive, para infecções por *S. aureus* resistentes à vancomicina (Liu et al., 2017; Grief & Loza, 2018).

Dessa forma, os objetivos principais deste estudo consistiram em revisar os aspectos mais recentes da literatura, comparando a vancomicina e linezolida no que tange ao tratamento de pneumonia por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. Através dessa contraposição, foram revisados os mecanismos de ação de cada droga, seus respectivos efeitos adversos e síndromes associadas, resistência, tempo de tratamento e resultados dos *trials* que analisaram desfechos como sucesso terapêutico, alteração de tempo de internação e óbitos. Por tal desígnio, buscou-se estabelecer os prós e os contras de cada intervenção terapêutica tendo por razão máter a biossegurança/eficácia farmacológica e bem-estar do paciente.

2. Metodologia

A presente pesquisa ocorreu de agosto a outubro de 2021 e consiste em um estudo retrospectivo de revisão narrativa da literatura com base em estudos originais, *trials* e revisões, com ou sem sistematização, em inglês, português e espanhol, publicados entre os anos de 2015 e 2020, acerca dos aspectos mais atuais da literatura referentes ao tratamento da pneumonia por MRSA, comparando os tratamentos com linezolida e vancomicina. A busca se deu nas bases de dados Medline - por meio do buscador avançado do PubMed -, SciELO e LILACS valendo-se dos descritores “Pneumonia”, “*Staphylococcus aureus* resistente à metilina”, “MRSA”, “Linezolida”, “Vancomicina” e suas variações. Os descritores supracitados foram utilizados em inglês, de acordo com o MeSH, para busca nas bases Medline e LILACS e em português para busca nas bases SciELO e LILACS.

Foram selecionados os artigos que abordavam tratamento em monoterapia para a pneumonia por MRSA, utilizando vancomicina, linezolida ou comparando-as. Também foram incluídos artigos para revisar aspectos microbiológicos da bactéria em questão e a história natural das infecções pelo agente. Além disso, a diretriz brasileira para tratamento de pneumonia e guidelines da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC, na sigla em inglês) foram revisados.

Por outro lado, artigos que abordavam infecções de sítios além do pulmão e corrente sanguínea foram excluídos, bem como estudos *in vitro*, referentes ao tratamento de animais infectados ou que estudaram tratamentos alternativos à linezolida e à vancomicina. Por fim, foram adicionados 7 estudos publicados anteriormente ao ano de 2015, por apresentarem relevância para o tema discutido. Em suma, um total de 56 documentos - entre artigos originais, ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, diretrizes, revisões com e sem sistematização e metanálises - foram revisados para a composição desta pesquisa.

Os resultados foram organizados nos seguintes tópicos: pneumonia - manifestações clínicas, fatores de risco, epidemiologia, classificação e principais patógenos envolvidos nas ocorrências; *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA); vancomicina: aspectos farmacológicos, mecanismo de ação e mecanismos de resistência, farmacocinética e farmacodinâmica; linezolida: aspectos farmacológicos, mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica, efeitos adversos e cuidados necessários e vantagens em relação à vancomicina; protocolos e esquemas terapêuticos para pneumonia por MRSA; ensaios clínicos e metanálises; e novos antimicrobianos e esquemas terapêuticos.

3. Resultados e Discussão:

3.1 Pneumonia - manifestações clínicas, fatores de risco, epidemiologia, classificação e principais patógenos envolvidos nas ocorrências

Os sintomas típicos que sugerem pneumonia são febre súbita e calafrios associados com presença de tosse e respiração curta, geralmente acompanhados de anorexia, fadiga e dor torácica pleurítica (Henig & Kaye, 2017). Sendo que a presença de alguns achados clínicos pode favorecer certas etiologias da pneumonia, por exemplo, doença dentária pode favorecer a hipótese de pneumonia por anaeróbios, bradicardia por *Legionella* e nódulos cutâneos por *Nocardiosis* (Iqwig, 2018).

A presença de comorbidades, como doenças pulmonares, diabetes mellitus, doenças cardiológicas, assim como tabagismo, idade avançada podem contribuir para predisposição a pneumonia. As complicações mais comuns são fibrose pulmonar, empiema, abscesso pulmonar, pneumonia necrotizante, destruição do parênquima pulmonar, sepse e morte, sendo que os fatores de risco já para adquirir a pneumonia também contribuem para um pior desfecho (Nicolau & Barlett, 2017; Iqwig, 2018).

Pneumonia, juntamente com a influenza, é a oitava maior causa de morte nos EUA, sendo responsável por 2.3% de todos os casos de morte em pessoas com mais de 65 anos (Henig & Kaye, 2017) e é maior causa de morte em crianças até 5 anos, com mais de 2000 mortes diárias no mundo (Brasil, 2019). No cenário nacional, a pneumonia foi responsável por 3.349.529 internações e 312.274 óbitos entre janeiro de 2015 e junho de 2020. Cabe ressaltar que houve um aumento da taxa de mortalidade entre março e junho de 2020 de 9,08%, impulsionado pela pandemia do COVID-19.

Pode-se classificar a pneumonia de acordo com sua etiologia, envolvimento do parênquima pulmonar, cenário clínico que o paciente adquiriu a pneumonia e dentre outros (Quinton; Walkey; Mizgerd, 2018). Quanto ao cenário clínico em que foi adquirida, pode ser dividida como: pneumonia adquirida na comunidade, nosocomial, relacionada a cuidados em saúde e associada à ventilação mecânica. Essa classificação pode facilitar a indicação da provável etiologia, assim como o tratamento e a tendência à resistência ao tratamento (Henig; Kaye, 2017).

Dentre as pneumonias bacterianas adquiridas na comunidade, as causas mais comuns são por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Enquanto nas pneumonias nosocomiais e relacionadas a cuidados em saúde, sobressaem *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo que *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina pode ser encontrado 27% dos pacientes críticos com pneumonia nosocomial e pode desencadear uma bacteremia, levando a complicações como endocardite, osteomielite e sepse (Carballo et al., 2017; Ortwine & Bhavan, 2018; Sharma, 2020).

Determinados fatores podem predispor para a resistência a patógenos, tais como: antibioticoterapia recente nos últimos 6 meses, hospitalização nos últimos 3 meses e imunossupressão (Henig & Kaye, 2017). O surgimento desses patógenos resistentes são desencadeados por uso inapropriado de antibióticos, uso extensivo de antibióticos no meio de crescimento de alimentação animal, além da facilidade de ultrapassar barreiras geográficas, principalmente o *Staphylococcus aureus* resistente

à meticilina (Watkins; Holubar; David, 2019). Nesse sentido, pelo fato das pneumonias por MRSA adquiridas em ambientes hospitalares corresponderem a cerca de 10-40% de todos os casos de tal patologia, se torna fundamental uma discussão aprofundada desse tipo de patógeno.

3.2 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi descrito pela primeira vez em 1961 na Inglaterra, ocorrendo devido a uma mutação de uma proteína ligada à penicilina, sendo esta resistência transferida por bacteriófagos, devido a isso, *S. aureus* pode adquirir facilmente resistência a antibióticos. O MRSA pode causar diversas infecções, desde subcutâneas e da pele, quanto de infecções invasivas como pneumonia, empiema, sepse, osteomielite, bacteremia, dentre outros. Sendo que a pneumonia por estafilococo é conhecida como pneumonia pós influenza e sua forma resistente a meticilina está associada a forma necrotizante nas comunidades (Nicolaou & Barlett, 2017; Siddiqui & Koirala, 2020).

Previamente, à discussão sobre os meios de resistência, faz-se necessário o esclarecimento dos mecanismos de ação dos beta-lactâmicos. Diante disso, ao analisar a forma que a bactéria atinge resistência contra a lise osmótica, tem-se as PBP fazendo a reticulação das cadeias laterais de aminoácidos ligadas ao ácido n-murâmico, e é justamente nessa ligação a ação dos betalactâmicos: eles se ligam de maneira irreversível as cadeias de peptideoglicanos no lugar de um dipeptídeo terminal composto por D-alanina-D-alanina (Aguayo-Reyes et al., 2018).

Quanto aos mecanismos de resistência do MRSA, primeiramente, é fundamental entender que a resistência aos betalactâmicos acontece devido a mutação da transpeptidase PBP em PBP2a ou PBP2'. Essas enzimas apresentam baixa afinidade pelos antibióticos da classe dos betalactâmicos. Sendo assim, permitem que os peptideoglicanos continuem sendo sintetizados mesmo na presença desse agente antimicrobiano, mantendo sua tensão superficial de membrana, por meio da manutenção de sua capacidade regulatória da osmose (Mimica & Berezin, 2006; Kumar, 2016; Mcguinness; Malachowa; Deleo, 2017).

Por fim, a resistência à Vancomicina desponta como uma questão crítica no tratamento habitual do MRSA, em relação a essa resistência, existem duas categorias distintas. A primeira corresponde aos VISA (*Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomicina) e se dá por meio do espessamento da parede dos peptideoglicanos reduzindo a permeabilidade do antibiótico em questão e, conseqüentemente, sua eficácia. A outra, VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina), se dá por uma alteração no dipeptídeo D-ala-D-ala em D-ala-D-lac, adquirida por meio de um plasmídeo enterocócico previamente resistente à vancomicina (Mimica & Berezin, 2006; Mcguinness; Malachowa; Deleo, 2017).

3.3 Vancomicina: aspectos farmacológicos, mecanismo de ação e mecanismos de resistência, farmacocinética e farmacodinâmica

A vancomicina é um antibiótico bactericida da classe dos glicopeptídeos, destinada ao tratamento de infecções causadas por bactérias gram positivas multirresistentes (Liu et al., 2017). Seu uso clínico é antigo, aprovada para tratamentos desde 1958, porém ainda tem ampla aplicação no tratamento das supracitadas infecções por agentes gram positivos multirresistentes, como o MRSA, enterococos gram positivos resistentes a beta lactâmicos e infecções por *Clostridium difficile* (Ray et al., 2016; Kerneis & Lucet, 2019). Outrossim, à vancomicina também é uma importante droga na abordagem empírica de infecções graves como meningites bacterianas e endocardites bacterianas, normalmente em associação com outros antibióticos para ampliar o espectro de atuação (Vanepereen & Segreti, 2016).

O mecanismo de ação dos antimicrobianos da classe dos glicopeptídeos, da qual a teicoplanina também faz parte, se baseia na interrupção da síntese da parede celular bacteriana, impedindo a formação de ligações entre as cadeias de peptidoglicano (Ray et al., 2016; Purrello et al., 2016). Esse mecanismo se baseia na propriedade do glicopeptídeo se ligar

reversivelmente às subunidades N-ácido acetilmurâmico e N-acetilglucosamina, responsáveis pela ligação do peptidoglicano. Com comprometimento da principal estrutura de proteção mecânica das bactérias gram-positivas, estas são submetidas a pressões osmóticas além de sua capacidade de equilíbrio, sofrendo lise celular (Purrello et al., 2016).

É possível observar ao compreender seu mecanismo de ação, que este é bastante semelhante àquele dos antibióticos beta lactâmicos, como as penicilinas e as cefalosporinas, porém não apresentam o característico anel beta lactâmico em sua estrutura molecular e não se ligam às proteínas de ligação da penicilina, razão que justifica sua eficácia contra germes que apresentam resistência por mudança de receptor (Ray et al., 2016; Purrello et al., 2016). Não obstante, vale ressaltar que a vancomicina e lipoglicopeptídeos tem atuação nula frente a infecções por agentes gram-negativos, uma vez que o princípio bactericida dos glicopeptídeos se baseia nos danos à parede celular, estrutura pouco desenvolvida em tais agentes (Filippone; Kraft; Farber, 2017).

No entanto, há relatos na literatura de *Staphylococcus aureus* com resistências variadas à vancomicina ao apresentarem paredes celulares mais espessas e complexas, impedindo a atuação da droga (Shariati et al., 2020). Ademais, dentre os enterococos esse tipo de resistência à vancomicina é ainda mais comum, o que exige abordagens com outros antimicrobianos para sucesso terapêutico (Zhao et al., 2016; Watkins; Holubar; David, 2019).

Por não ser absorvida via gastrointestinal, sua aplicação deve ser feita endovenosa, normalmente em intervalos de 12 horas para manter concentração terapêutica adequada, uma vez que a meia vida da droga no plasma varia de 4 a 6 horas, com eliminação via filtração glomerular, mas também é possível utilizá-la de forma contínua, por meio de bomba de infusão controlada (Khan et al., 2018).

Embora não seja absorvida via enteral, tem aplicação no tratamento da colite pseudomembranosa, infecção causada pelo *Clostridium difficile* que provoca diarreias muco sanguinolentas e implica importante morbidade ao paciente. Para tal, é administrada em cápsulas para agir na mucosa intestinal, normalmente junto a um antibiótico de ação sistêmica contra anaeróbios, como o metronidazol ou a clindamicina (Guery; Galperine; Barbut, 2019).

Apesar de ser uma droga antiga, com extensa documentação sobre suas propriedades, como seu amplo espectro e seus efeitos bastante expressivos em diversos sítios de infecção, à vancomicina também apresenta efeitos adversos e tóxicos – especialmente renais, sítio de sua eliminação - de importância clínica, exigindo que sua dose seja sempre titulada de acordo com a função renal do paciente e individualizada para cada caso (Van Hal; Paterson; Lodise, 2012; Filippone; Kraft; Farber, 2017; Liu et al., 2017).

Nesse sentido, um efeito adverso bem comum com o uso de vancomicina, especialmente em infusão rápida ou em tratamentos prolongados, é a reação de hipersensibilidade mediada por histamina, popularizada pelo nome de síndrome da pessoa vermelha, com prurido e rubor em face, pescoço e ombros, com possibilidade de evolução para edema periorbital, dispneia e choque. Quanto a exantema e febre, são apresentações associadas aos tratamentos por mais de duas semanas. Com a ocorrência de tal síndrome, é prudente a suspensão do antibiótico e da instituição de tratamento de suporte, com anti-histamínicos para reações brandas ou drogas vasoativas em caso de anafilaxia (Bruniera et al., 2015; Minhas et al., 2016).

Não obstante, a infusão de vancomicina também pode desencadear outra síndrome de hipersensibilidade, semelhante à síndrome de Stevens-Johnson, o rash induzido por drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos. As apresentações clínicas envolvem febre, rash cutâneo e prurido, linfadenopatia, hepatite, pericardite, nefrite intersticial e pneumonite. O hemograma pode apresentar eosinofilia, trombocitopenia e contagem anormal de leucócitos. Da mesma forma que a síndrome da pessoa vermelha, esta segunda reação de hipersensibilidade requer tratamento de suporte, com suspensão do fármaco e correção das reações adversas (Legendre et al., 2013; Minhas et al., 2016).

Quanto ao mecanismo de nefrotoxicidade apresentado pela vancomicina, também é relacionado com doses maiores e por tempo prolongado de tratamento (Van Hal; Paterson; Lodise, 2012; Filippone; Kraft; Farber, 2017). Há dados que apontam

que a injúria renal promovida pela vancomicina seja reversível, no entanto (Billups et al., 2018). Esse aspecto de lesão renal também é influenciado por alguns fatores de confusão, como associação com outros antibióticos (piperacilina/tazobactam e amicacina, que também tem propriedades nefrotóxicas) e o quadro normalmente mais grave quando a terapia prolongada e com altas doses é instituída, como quadro de choque, uso de drogas vasoativas, outras drogas nefrotóxicas e idade avançada (Van Hal; Paterson; Lodise, 2012; Filippone; Kraft; Farber, 2017; Billups et al., 2018; Liu et al., 2017).

3.4 Linezolida: aspectos farmacológicos, mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica, efeitos adversos e cuidados necessários e vantagens em relação à vancomicina

Frente à crescente resistência à vancomicina apresentada por algumas cepas de *S. aureus* e por diversos enterococos, outros antibióticos se fazem necessários. Nesse sentido, introduzida no mercado no início da década de 2000, a linezolida é um antibiótico indicado para tratamento de infecções do trato respiratório baixo e tecidos moles causadas por bactérias gram positivas resistentes, como o já citado MRSA, enterococos e anaeróbios diversos (Kerneis; Lucet, 2019; Zahedi, 2017).

Embora não possua atividade contra bactérias gram negativas, é um importante fármaco no tratamento de infecções complicadas, a exemplo de infecções nosocomiais (Carballo et al., 2017). Devido a essas propriedades, é hoje considerada a primeira linha para tratamento de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) (Li; Xu, 2018). Em suma, a linezolida é a droga de escolha em caso de falha da aplicação da vancomicina (Liu et al., 2017; Grief; Loza, 2018).

A linezolida é um antibiótico bacteriostático sintético de amplo espectro, representante da classe das oxazolidinonas, sendo o primeiro representante desta classe a ser aplicado na prática clínica (Khan et al., 2018). Em consonância com os antimicrobianos com propriedades bacteriostáticas, o mecanismo de ação da linezolida se baseia em bloquear a síntese de proteínas bacterianas ao se ligar na subunidade 50S do ribossomo, o que prejudica a junção do RNA transportador com esse local da referida organela e impede a formação do complexo 70S (Watkins; Holubar; David, 2019).

Esse mecanismo é especialmente relevante em infecções por agentes altamente tóxicos, uma vez que esse efeito bacteriano se baseia justamente na síntese de proteínas antigênicas (Ortwine & Bhavan, 2018). Como exemplo, é possível citar o próprio *S. aureus*, agente produtor de reações inflamatórias severas devido sua produção de substâncias antigênicas ao organismo humano, a exemplo da Leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) (Holubar; Meng; Deresinski, 2016; Hashemian; Farhadi; Ganjparvar, 2018).

Sua apresentação farmacológica é mais versátil que a de outros antibióticos de amplo espectro de uso hospitalar, uma vez que possui boa absorção enteral, cuja dose é idêntica à aplicada em regime de tratamento intravenoso. Essa variedade tem relevância especialmente em tratamentos ambulatoriais de doenças causadas por MRSA, pois é possível instituir seu uso sem necessidade de internação do paciente, situação que não é possível caso seja usada a vancomicina (Lee et al., 2018).

Não obstante, a linezolida não requer ajuste de dose em pacientes com doenças renais ou em regime de hemodiálise, ao contrário de outros antibióticos para agentes multirresistentes, como a piperacilina/tazobactam, a amicacina e à vancomicina (Liu et al., 2017). No entanto, apresenta concentrações hematológicas menores que outros antimicrobianos, podendo ser utilizada, porém não apresentando efeito ótimo no tratamento de bacteremias (Holubar; Meng; Deresinski, 2016).

Apesar de ter perfil farmacológico bastante seguro, com efeitos adversos como diarreia, vômitos, cefaleia e dores abdominais de apresentação incomum, alguns cuidados devem ser adotados quando for utilizada. Em tratamentos de curto prazo, além dos efeitos supracitados, pode haver desenvolvimento de colite pseudomembranosa e rash cutâneo (Li; Xu, 2018; Zahedi, 2017).

Quando usada por mais de duas semanas, pode haver supressão de medula óssea, provavelmente por acúmulo da substância no tecido, o que culmina em anemia, neutropenia e trombocitopenia (Cheng; Lin; Wu, 2018). Para reduzir essa manifestação, apesar de não estar entre as recomendações formais, é prudente destinar atenção para os pacientes com doença

renal terminal ou dialíticos, pois pode haver acúmulo sérico da forma ativa do fármaco (Villa et al., 2016; Li & Xu, 2018).

Há relatos, em regimes de tratamento de mais de quatro semanas, de efeitos hematológicos mais extensos, neuropatia óptica e periférica e acidose láctica, provavelmente por efeitos documentados de toxicidade mitocondrial dose dependente, mecanismo semelhante ao de inibição da síntese proteica bacteriana (Cheng; Lin; Wu, 2018; Ye et al., 2018).

Outrossim, a linezolida tem propriedade inibitória da monoaminoxidase (MAO), característica que pode acarretar hipertensão, especialmente em pacientes com dietas ricas em tiamina (vitamina B1). Pacientes em tratamento psiquiátrico também devem ser acompanhados cuidadosamente, já que o efeito inibidor da MAO interfere com a ação de drogas da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como sertralina, fluoxetina e o citalopram (Hasani; Sarma; Kansal, 2019). Quando combinados, pode haver síndrome serotoninérgica, marcada por febre, agitação, tremores e alterações de estado mental (Karkow; Kauer; Ernst, 2017).

Sua maior vantagem se dá em relação a penetração em tecidos moles, como já citado. Nesse sentido, foi demonstrado que a linezolida teve resultado superior no tratamento de pneumonias hospitalares ou associadas à ventilação mecânica por MRSA quando comparada à vancomicina, apresentando menos efeitos adversos (Wunderink et al., 2012). Além disso, por possuir fácil transposição da barreira hematoencefálica, com bons níveis terapêuticos em sistema nervoso central, a linezolida constitui uma boa alternativa para tratamento de meningites e encefalites (Li & Xu, 2018).

3.5 Protocolos e esquemas terapêuticos para pneumonia por MRSA

Primeiramente, no que diz respeito ao tratamento clássico da pneumonia por MRSA, é fundamental destacar que a vancomicina ainda é a droga de maior utilização tanto no tratamento empírico quanto naquele realizado após a identificação do patógeno (Lewis et al., 2018). Consoante ao dito, a associação de tal antibiótico com outras drogas de efeito sinérgico também é bastante frequente, recebendo um papel destacado na terapêutica (Khan et al., 2018).

Ademais, quanto à estratégia terapêutica na utilização da vancomicina, a IDSA, uma associação entre a Sociedade Americana de Sistema em Saúde e a Sociedade de Doenças Infecciosas Farmacêuticas, chegou à conclusão de que o monitoramento dos níveis séricos de tal droga seria a melhor maneira de garantir a eficácia farmacológica. Dessa forma, de acordo com a IDSA, os níveis séricos de vancomicina devem estar acima de 10 mg/L a fim de evitar o desenvolvimento de resistência. Nesse sentido, valores entre 15 mg/L e 20 mg/L são recomendados como efetivos para o tratamento de quadros infecciosos mais complicados, como a bacteremia, a pneumonia adquirida em ambiente hospitalar e a osteomielite (Bosso et al., 2011; Jeffres, 2017; Khan et al., 2018; Talaie et al., 2019).

Em seguida, torna-se importante saber que além da vancomicina, a clindamicina e a linezolida são drogas de primeira linha para o tratamento da pneumonia por MRSA adquirida na comunidade, sendo que a primeira deve ser utilizada três vezes ao dia totalizando 1800 mg, enquanto a segunda deve ser usada duas vezes ao dia com um total de 1200 mg. Ambas as drogas, apresentam como opções de administração a via oral e via venosa e o tratamento deve durar entre 7 e 21 dias (Metersky & Kalil, 2017).

No que diz respeito ao uso da clindamicina, torna-se de suma importância a compreensão quanto ao seu potencial de indução de resistência em infecções de alto inóculo via efluxo ou por alterações ribossômicas. Tal potencial de resistência induzível foi demonstrado *in vitro* através de um ensaio de difusão em disco de antibiótico utilizando isolados de *S. aureus* que eram inicialmente resistentes à eritromicina e susceptíveis à clindamicina (Corrêa et al., 2018).

Em relação à linezolida, já foi discutido seu mecanismo de ação e seu perfil terapêutico de maior eficácia quando comparada com a vancomicina no tratamento de infecções por MRSA, principalmente as de maior gravidade (Corrêa et al., 2018). Em consonância ao dito, através de um estudo que comparava a linezolida utilizada em monoterapia ou associada a carbapenemas com vancomicina em monoterapia ou associada a aminoglicosídeos ou rifampicina como terapia de salvamento,

foi possível concluir que a linezolida apresentava maior taxa de sucesso em monoterapia ou com a sua associação em relação à vancomicina e suas associações. Por fim, testes posteriores foram elucidativos quanto à importância do uso dessa droga, mantendo-se fundamental a observação quanto ao caráter duração-dependente de suas vantagens em relação às outras medidas terapêuticas utilizadas (Lewis et al., 2018).

Conforme apresentado anteriormente, a discussão quanto às diferentes abordagens da terapêutica antimicrobiana torna-se inevitável, sendo relevante, portanto, apresentar opções terapêuticas preconizadas por diferentes países. Em relação à diretriz britânica de manejo de pneumonias estafilocócicas com PVL associado, é recomendado combinar à terapia antibiótica um agente que seja capaz de inibir a produção de PVL, resultando em melhores resultados. Nesse sentido, tal diretriz recomenda associações como clindamicina e rifampicina, linezolida e rifampicina, vancomicina e rifampicina, e vancomicina com clindamicina; sendo todas combinações efetivas, apesar de ser necessária a atenção quanto à duração do tratamento. Quanto à diretriz canadense, nas pneumonias MRSA adquiridas na comunidade, os tratamentos propostos são de vancomicina intravenosa ou linezolida pela mesma via de administração. Já nas pneumonias hospitalares, a diretriz prioriza o uso de linezolida devido a seus melhores resultados em ensaios de tratamento (Metersky & Kalil, 2017).

3.6 Ensaios clínicos e metanálises

O MRSA é, como supracitado, uma bactéria de grande importância hospitalar, uma vez que está associada à alta morbidade e mortalidade. Atualmente, há alguns antibióticos aprovados pelo FDA para o tratamento de infecções causadas por MRSA, com destaque para a classe das oxazolidinonas e para a classe dos glicopeptídeos. Considerando que os dois antibióticos mais estudados para o tratamento de infecções causadas por MRSA são a linezolida e a vancomicina - representantes respectivas das duas classes supracitadas -, buscou-se analisar as evidências mais recentes, com base em ensaios clínicos e metanálises, para comparar de fato a eficácia dos dois tratamentos quando em situações clínicas semelhantes (Rodvold & Mcconeghy, 2014).

Até maio de 2014, apenas a vancomicina e a linezolida eram aprovadas para o tratamento de pneumonia causada por MRSA, tratamentos pesquisados no *trial* ZEPHYR, um estudo controlado, com duplo cegamento e randomizado, publicado no ano de 2013. Foram randomizados apenas pacientes com cultura positiva para MRSA, totalizando 339 indivíduos, e foram considerados para análise estatística dois cenários, cura (remissão dos sintomas e sinais clínicos, estabilização das radiografias de tórax, culturas negativas) ou falha (progressão dos sinais, não melhora ou piora do quadro clínico em mais de dois dias de tratamento, piora dos padrões radiográficos ou extravasamento de infecção para outros sítios) (Chavanet, 2013).

Dentre seus resultados, a linezolida apresentou taxas de cura cerca de 10% maiores frente aos pacientes tratados com vancomicina (95 pacientes do grupo linezolida foram curados, contra 81 do grupo vancomicina), porém não houve diferença na mortalidade no seguimento de 60 dias (Intervalo de Confiança de 95%, $p=0,042$). Comorbidades e outras características de base dos pacientes não foram consideradas no ZEPHYR, fatores que contribuem para a confusão na análise dos dados. Em uma segunda análise, objetivou-se identificar o impacto de condições de base dos pacientes estudados no tratamento com linezolida e com vancomicina (doses baseadas no peso de cada paciente) (Chavanet, 2013).

Nesse sentido, apresentou-se uma taxa clínica de maior sucesso em pacientes tratados com linezolida do que vancomicina, sendo essa taxa consistente apesar das variáveis de base dos pacientes. No entanto, pacientes que não estavam em uso de vasopressores, que possuíam acometimento pulmonar unilateral e pacientes com função renal normal foram mais suscetíveis a serem classificados posteriormente como sucesso clínico (Chavanet, 2013).

Por outro lado, não houve diferenças de desfecho entre pacientes acometidos por bacteremia ou em ventilação mecânica, fatores que provavelmente tem menor papel prognóstico. Ademais, a presença desses aspectos foi considerada como agente de confusão na determinação do sucesso terapêutico na primeira análise deste ensaio clínico, especulação que foi

refutada em segunda análise, que demonstrou que, mesmo na presença destas variáveis, a linezolida foi mais eficaz (Chavanet, 2013).

Os dados do ZEPHyR foram importantes para atualizar os resultados obtidos a partir de uma metanálise, publicada em 2011 na CHEST, que estudou 8 *clinical trials*, com 1641 pacientes. Dentre as conclusões desta revisão, não houve superioridade entre a vancomicina e a linezolida no tratamento de pneumonia por MRSA, sendo recomendado, portanto, que a escolha de antibiótico siga a disponibilidade de cada hospital. Ainda sobre o *trial* ZEPHyR, foi conduzido um estudo chinês, publicado em 2015, com foco no custo benefício dos tratamentos, em que, da ótica chinesa, a linezolida teve superioridade por apresentar menos efeitos adversos, especialmente renais, com taxas de cura mais relevantes (Walkey; O'donnell; Wiener, 2011; Wan et al., 2015).

Em análise retrospectiva de um *clinical trial*, foi estudado especificamente a evolução do desfecho entre pacientes diabéticos usando linezolida e vancomicina. Foi demonstrado ao final que pacientes diabéticos possuem uma taxa de mortalidade maior nos dois grupos e 280% maior probabilidade de terem sucesso terapêutico com uso de linezolida do que vancomicina ($p=0,02$) (Equils et al., 2016).

Em outro ensaio clínico controlado, que estudou pacientes suspeitos de pneumonia nosocomial por MRSA em 2015, também foi analisado o custo benefício da linezolida frente a vancomicina e concluído, em consonância com os estudos discutidos anteriormente, que a linezolida é um tratamento com melhor custo benefício. No entanto, fatores como a diferença de mortalidade e outras variáveis podem afetar esse resultado, como estado de saúde prévio dos pacientes, disponibilidade do medicamento, fabricação da droga e estrutura em saúde (Collins & Schwemm, 2015).

3.7 Novos antimicrobianos e esquemas terapêuticos

Frente a crescente resistência e severidade de infecções causadas por MRSA, podendo se destacar, inclusive, o advento e a disseminação de *S. aureus* resistentes à vancomicina, a pesquisa por outros antibióticos se faz necessária. Nesse sentido, é possível encontrar exemplares mais modernos das principais categorias de antibióticos, como o ceftobiprole e o ceftaroline, da classe das cefalosporinas; a tedizolida, das oxazolidinonas; a telavancina, a dalbavancina e a oritavancina, da classe dos lipoglicopeptídeos; a nemonoxacina, que é uma quinolona e a omadaciclina, uma tetraciclina (Khan et al., 2018; Watkins; Holubar; David, 2019).

A tedizolida, segunda droga da classe das oxazolidinonas, foi aprovada em 2015 para uso clínico pelo FDA e é uma das drogas de nova geração com mais estudos. Dessa forma, foi demonstrado que a droga apresenta os mesmos efeitos da linezolida, com cobertura de algumas cepas já resistentes a ela (Watkins; Holubar; David, 2019), com menos efeitos mielotóxicos, porém com cobertura menor para anaeróbios gram positivos (Burdette, Trotman, 2015).

De acordo com tal gama de opções, é esperado que esses medicamentos sejam submetidos a mais testes, visando comprovar sua eficácia terapêutica e mensurar seu custo-benefício em relação aos medicamentos convencionais, para que, num cenário otimista, contribuam no combate às bactérias multirresistentes, exemplo do MRSA (David & Daum, 2017; Khan et al., 2018).

4. Considerações Finais

A pneumonia causada por MRSA, independente da origem da infecção, está associada à alta morbimortalidade e a altos custos em saúde, representando um problema de grande importância médica e de saúde pública. Nesse sentido, embora haja diversos agentes antimicrobianos destinados ao tratamento de tal infecção, a vancomicina e a linezolida se sobressaem por apresentarem melhor eficiência, custo-benefício e menores efeitos adversos ou de indução de resistência. Entre as duas, a

linezolida demonstrou superioridade em diversos ensaios clínicos, achados comprovados por meio de metanálises, com redução de mortalidade, tempo de internação e risco de complicações significativas, bem como a um melhor custo benefício e versatilidade de aplicação quando comparada à vancomicina, droga que já apresenta níveis variados de resistência e tem potencialmente mais efeitos adversos. Embora os resultados desta revisão reforcem as vantagens do uso da linezolida, a instituição do tratamento deve levar em conta a disponibilidade dos fármacos no serviço de saúde, bem como seu custo, a experiência da equipe de saúde e o estado de cada paciente, visando sempre individualizar a terapêutica para otimizar a chance de desfechos positivos. Além disso, é importante salientar não só a necessidade de mais estudos na área em busca de melhores abordagens, mas também o imprescindível revisar os aspectos mais recentes da literatura, comparando a vancomicina e linezolida no que tange ao tratamento de pneumonia por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

Referências

- Aguayo-Reyes, A. et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Revista chilena de infectología*, Santiago, 35(1):7–14, 2018.
- Billups, K. et al. Risk of acute kidney injury in critically ill surgical patients with presumed pneumonia is not impacted by choice of methicillin-resistant staphylococcus aureus therapy. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 8(1):22–27, 2018.
- Bosso, J. B et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12): 5475–5479, dez. 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de *Vigilância em Saúde*. -3 ed. - Brasília, 2019. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.
- Bruniera, F. R. et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Santo André, 19(4): 694–700, 2015.
- Burdette, S. D. & Trotman, R. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Clinical Infectious Diseases*, 61(8): 1315–1321, 2015.
- Carballo, N. et al. Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria*, Barcelona, 41(2):187–203, 1 mar. 2017.
- Chavanet, P. The ZEPHYR study: a randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Médecine et Maladies Infectieuses*. França. 43(11):451-455, 2013.
- Cheng, C.-N.; Lin, S.-W. & Wu, C.C. Early linezolid-associated lactic acidosis in a patient with Child's class C liver cirrhosis and end stage renal disease. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, Taiwan, 24(10):841–844, 2018.
- Collins, C.D. & Schwemm, A. K. Linezolid Versus Vancomycin in the Empiric Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Cost-Utility Analysis Incorporating Results from the ZEPHYR Trial. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(5):614–621, 2015.
- David, M. Z. & Daum, R. S. Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 40(9):325–383, 2017.
- Equils, O. et al. The effect of diabetes mellitus on outcomes of patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: data from a prospective double-blind clinical trial comparing treatment with linezolid versus vancomycin. *BMC Infectious Diseases*, 16(1): 470-476, 2016.
- Filippone, E. J.; Kraft, W. K. & Farber, J. L. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(3):459–469, 2017.
- Grief, S. N. & Loza, J. K. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Pneumonia. *Primary Care*, 45(3):485–503, 2018.
- Guery, B.; Galperine, T. & Barbut, F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ*, 366(1), 2019.
- Hasani, R.; Sarma, J. & Kansal, S. Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid. *Anesthesia, essays and researches*, 13(1):188, 2019.
- Hashemian, S. M. R.; Farhadi, T. & Ganjparvar, M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*, 12(1):1759–1767, 2018.
- Henig, O. & Kaye, K. S. Bacterial Pneumonia in Older Adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(4): 689–713, 2017.
- Jeffres, M. N. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*, 77(11):1143–1154, 2017.
- Karkow, D. C.; Kauer, J. F. & Ernst, E. J. Incidence of Serotonin Syndrome With Combined Use of Linezolid and Serotonin Reuptake Inhibitors Compared With Linezolid Monotherapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(5):518–523, 2017.

- Kerneis, S. & Lucet, J.-C. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(4):558–568, 2019.
- Khan, A.; Wilson, B. & Gould, I. M. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(5):457–470, 2018.
- Kolditz, M. & Ewig, S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(49):838–848, 2017.
- Kumar, M. Multidrug-Resistant Staphylococcus aureus, India, 2013–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 22(9):1666–1667, 2016.
- Legendre, D. P. et al. Antibiotic Hypersensitivity Reactions and Approaches to Desensitization. *Clinical Infectious Diseases*, 58(8):1140–1148, 2014.
- Lewis, P. O. et al. Treatment strategies for persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(5):614–625, 2018.
- Li, J. et al. Linezolid vs. vancomycin in treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(17):3974–3979, 2017.
- Li, Y. & Xu, W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Bioscience Reports*, 38(1):25–28, 2018.
- Liu, P. et al. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC nephrology*, 18(1):168, 2017.
- Mcguinness, W. A.; Malachowa, N. & Deleo, F. R. Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(2):269–281, 2017.
- Metersky, M. L. & Kalil, A. C. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(3):211–217, 2017.
- Mimica, M. J. & Berezin, E. N. Staphylococcus aureus resistente à vancomicina: um problema emergente. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo*, São Paulo, 51(1):52–56, 2006.
- Minhas, J. S. et al. Immune-mediated reactions to vancomycin: A systematic case review and analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 116(6):544–553, 2016.
- Monaco, M. et al. Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of Staphylococcus aureus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 409(1):21–56, 2017.
- Monegro, A. F.; Muppidi, V. & Regunath, H. Hospital Acquired Infections. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020.
- Nicolaou, E. V. & Bartlett, A. H. Necrotizing Pneumonia. *Pediatric Annals*, 46(2):65–68, 2017.
- Ortwine, J. K. & Bhavan, K. Morbidity, mortality, and management of methicillin-resistant S. aureus bacteremia in the USA: update on antibacterial choices and understanding. *Hospital Practice (1995)*, 46(2):64–72, 2018.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Biblioteca Central da UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Pham, J.; Asif, T. & Hamarshi, M. S. Community-acquired Pneumonia with Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus in a Patient Admitted to the Intensive Care Unit: A Therapeutic Challenge. *Cureus*, 10(1), 2018.
- Purrello, S. M. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A review of the currently available treatment options. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 7:178–186, 2016.
- Quinton, L. J.; Walkey, A. J. & Mizgerd, J. P. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiological Reviews*, 98(3):1417–1464, 2018.
- Ray, A. S. et al. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11(12):2132–2140, 2016.
- Rodvold, K.A. & Mcconeghy, K.W. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 58(1):20–27, 2014.
- Rossato, A. M.; Reiter, K. C. & D’azevedo, P. A. Coexistence of virulence genes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Minas Gerais, 51(3):361–363, 2018.
- Sattar, S. B. A. & Sharma, S. Bacterial Pneumonia. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020.
- Self, W. H. et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(3):300–309, 2016.
- Siddiqui, A. H. & Koirala, J. Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020.
- Talaie, H. et al. High sensitivity versus low level of vancomycin needs to be concerned for another alternative anti- Staphylococcus aureus as the first- line antibiotic. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 90(4):498–503, 2019.
- Van Hal, S. J.; Paterson, D. L. & Lodise, T. P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(2):734–744, 2013.

Vanepereen, A. S. & Segreti, J. Empirical therapy in Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infections: An Up-To-Date approach. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(6):351–359, 2016.

Villa, G. et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review. *Critical Care*, 20(1):374, 2016.

Walkey, A. J.; O'donnell, M. R. & Wiener, R. S. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*, 139(5):1148–1155, 2011.

Wan, Y. et al. Economic evaluation among Chinese patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus and treated with linezolid or vancomycin: a secondary, post-hoc analysis based on a Phase 4 clinical trial study. *Journal of Medical Economics*, 19(1):53–62, 2016.

Watkins, R. R.; Holubar, M. & David, M. Z. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus to newer antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(1):2, 2019.

Ye, X. et al. Linezolid Inhibited Synthesis of ATP in Mitochondria: Based on GC-MS Metabolomics and HPLC Method. *BioMed Research International*, 2018:1-9, 2018.

Zahedi, A. B. et al. Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives. *The Journal of Antimicrobial Chemotherap*, 72(2):354–364, 2017.

Zhao, M. et al. Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(3):231–238, 2016.