



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
CURSO DE MEDICINA

BRUNO RUSSO PORCHERA
CAROLINA MORAES DA SILVA

**LINEZOLIDA E VANCOMICINA PARA INFECÇÕES NOSOCOMIAIS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BELÉM - PARÁ
2023

BRUNO RUSSO PORCHERA
CAROLINA MORAES DA SILVA

**LINEZOLIDA E VANCOMICINA PARA INFECÇÕES NOSOCOMIAIS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientador(a): Prof.(a) Rayssa Pinheiro Miranda; Co-orientador: Prof.Dr. Heliton Patrick Cordovil Brígido

BELÉM - PARÁ

2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Porchera, Bruno Russo.

Linezolida e vancomicina para infecções nosocomiais em pacientes pediátricos: uma revisão sistemática / Bruno Russo Porchera, Carolina Moraes da Silva; orientadora Rayssa Pinheiro Miranda, coorientador Heliton Patrick Cordovil Brígido. – 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) – Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, 2023.

1. Infecção hospitalar em crianças. 2. Linezolida. 3. Vancomicina. I. Silva, Carolina Moraes da. II. Miranda, Rayssa Pinheiro, orient. III. Brígido, Heliton Patrick Cordovil. IV. Título.

CDD 23º ed. 618.92

RESUMO

Objetivo: Esta revisão sistemática teve como objetivo investigar a eficácia da linezolida e vancomicina para o tratamento de infecções nosocomiais em crianças menores de 18 anos. **Método:** Cinco ensaios clínicos randomizados, envolvendo um total de 677 crianças com infecções nosocomiais e que avaliaram a eficácia da Linezolida e Vancomicina foram pesquisados nos bancos de dados científicos: PubMed, Bvs e SciELO. **Resultados:** As principais infecções nosocomiais que afetaram as crianças foram a bacteremia, infecções cutâneas e tecidos moles seguido de pneumonia nosocomial. A maioria das infecções foram provocadas por bactérias Gram-positivas, no qual todos os estudos apresentaram infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, sendo isoladas cepas de *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) e cepas de estafilococos coagulase negativos resistentes à metilina. Tanto a linezolida quanto à vancomicina apresentaram elevada eficácia terapêutica frente aos diferentes tipos de infecções hospitalares, variando de 84,4% a 94% para Linezolida e 76,9% a 90% para Vancomicina. Os estudos relataram que apesar dos eventos adversos, os antimicrobianos podem ser administrados para o tratamento de infecções nosocomiais causadas por Bactérias Gram-positivas resistentes. **Considerações finais:** Tanto a linezolida quanto à vancomicina têm boa eficácia no tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas resistentes em crianças hospitalizadas, sendo que a linezolida obteve destaque quanto a sua segurança farmacológica.

Palavras-chave: Linezolida; vancomicina; Infecções nosocomiais; pediatria.

ABSTRACT

Objective: This systematic review aimed to investigate the efficacy of linezolid and vancomycin for the treatment of nosocomial infections in children under 18 years old. **Method:** Five randomized clinical trials, involving a total of 677 children with nosocomial infections and evaluating the efficacy of Linezolid and Vancomycin, were searched in scientific databases: PubMed, Bvs and SciELO. **Results:** The main nosocomial infections that affected children were bacteremia (BTM), skin and soft tissue infections (CSTI) followed by nosocomial pneumonia (NP). Most infections were caused by Gram-positive bacteria, where all studies showed infections caused by *Staphylococcus aureus*, with strains of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* strains being isolated. Both linezolid and vancomycin showed high therapeutic efficacy against different types of nosocomial infections, ranging from 84.4% to 94% for Linezolid and 76.9% to 90% for Vancomycin. Studies have reported that despite adverse events, antimicrobials can be administered for the treatment of nosocomial infections caused by resistant Gram-positive bacteria. **Conclusion:** Both linezolid and vancomycin have good efficacy in the treatment of resistant Gram-positive bacterial infections in hospitalized children, and linezolid was highlighted in terms of its pharmacological safety.

Keywords: Linezolid; vancomycin; Nosocomial infections; pediatrics

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	06
2	OBJETIVOS.....	09
2.1	OBJETIVO GERAL.....	09
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	09
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	10
3.2	ESTRATÉGIA PICO.....	10
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	10
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	10
3.5	FONTES DA LITERATURA E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	11
3.6	COLETA DE DADOS.....	11
3.7	RISCO DE VIÉS.....	11
4	RESULTADOS.....	13
5	DISCUSSÃO.....	16
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
7	REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

Uma infecção nosocomial (IN), muitas vezes conhecida como infecção hospitalar, é uma infecção localizada ou sistêmica que se desenvolve 48 horas ou mais após a admissão e envolve uma resposta imune a agentes infecciosos que acometem adultos e crianças¹. As INs são um grave problema de saúde pública em todo o mundo porque podem resultar em taxas de mortalidade mais altas, internações hospitalares mais longas e de elevados custos financeiros^{2,3}. Os principais patógenos associados a infecções pediátricas são as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, a exemplo do *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos (ECN), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* ssp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*^{4,5}.

As bactérias Gram-positivas e Gram-negativas podem apresentar resistência a determinados antibióticos. Os mecanismos de resistência podem se apresentar de maneira intrínseca, quando as bactérias já possuem, em sua constituição, informações para apresentar o mecanismo responsável pela ineficácia do antimicrobiano, como também de maneira adquirida, onde o microrganismo sofre um processo de mutações e recombinações genéticas naturais^{6,7}. Portanto, surgimento e a prevalência de bactérias Gram-positivas e resistentes a medicamentos, como *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) e enterococos resistentes à vancomicina (VRE), estão se tornando cada vez mais problemáticos para o tratamento de infecções nosocomiais em crianças⁸.

Associado a isso, a utilização incorreta e a limitação do arsenal terapêutico existente também são um grande problema, já que são necessários para o êxito diante do tratamento destes quadros em crianças, determinar o curso da doença e evitar o agravamento da resistência bacteriana. Assim, a vancomicina e a linezolida tornaram-se drogas de escolha para infecções nosocomiais em pacientes pediátricos^{5,9}.

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos bem tolerado e eficaz^{10,11}. É a primeira escolha de tratamento dos neonatologistas para a sepse precoce causada por estafilococos resistentes. Para infecções causadas por organismos Gram-positivos multirresistentes, prescrições contendo vancomicina são frequentemente realizadas^{12,13}. O principal espectro é voltado contra MRSA, enterococos resistente à penicilina e infecções por *Streptococcus* spp.^{10,14}. Entretanto, o enterococos resistente à vancomicina (VRE), é conhecido como uma

bactéria multirresistente, que pode causar infecções oportunistas e possui uma grande capacidade de se propagar no ambiente hospitalar^{15,16}.

O mecanismo de ação da vancomicina envolve diferentes vias, como a inibição da síntese do peptídeo glicano, conseqüentemente, bloqueando a síntese da parede celular bacteriana, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e interferência na síntese de RNA citoplasmático^{14,17}. Como alternativa terapêutica à vancomicina, a linezolida se mostrou eficaz e bem tolerada¹³.

A vancomicina apresenta alguns efeitos adversos, os mais frequentes são: dor, flebite, “síndrome do homem (ou do pescoço) vermelho”, que é caracterizada por prurido, eritema, congestão e angioedema do pescoço e tórax, podendo evoluir para choque. Nesse sentido, outro efeito indesejado é a ototoxicidade, que pode evoluir para surdez irreversível, e, o acúmulo de vancomicina no organismo que pode resultar, apesar de rara, uma nefrotoxicidade grave, levando a insuficiência renal¹⁸.

A linezolida pertence ao grupo das oxazolidinonas, e foi a primeira representante aprovada para uso. O mecanismo de ação inibe a síntese de proteínas ribossômicas por meio da ligação com o complexo do local de iniciação, por ser um mecanismo singular, não apresenta resistência cruzada a outras classes e possuem atividade frente a Gram-positivos resistentes como MRSA, pneumococos resistentes à penicilina e VRE¹⁹. É usado principalmente para tratar pneumonia adquirida em hospital, bacteremia e infecções causadas por bactérias Gram-positivas que são resistentes a uma variedade de medicamentos, incluindo a vancomicina^{12,20}.

Embora seja difícil selecionar bactérias resistentes a linezolida “*in vitro*” e sejam raros os casos de resistência “*in vivo*”, existem alguns relatos de casos em que a linezolida não foi eficaz, estando esses associados a terapias de longo prazo e a resistência associado a má utilização do fármaco com doses sub-terapêuticas²¹. A linezolida é bem tolerada tanto via oral quanto em administração intravenosa. Sendo que os principais efeitos adversos são: cefaleias, diarreias, náuseas e candidíase, podendo ser observado também casos de anemia e de trombocitopenia estando relacionada com a duração do tratamento¹⁸.

É fundamental entender a política adequada de prescrição de antimicrobianos para um determinado ambiente, bem como a investigação dos agentes responsáveis e o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, a fim de melhorar o manejo e diminuir o período de internação²². Portanto, este estudo teve como objetivo investigar a eficácia e segurança clínica da Linezolida e da Vancomicina no tratamento de

infecções nosocomiais em crianças, avaliando a resolução do quadro infeccioso, juntamente com a verificação da tolerabilidade e efeitos adversos causados pelos medicamentos, fornecendo evidências científicas para a comunidade médica e científica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão sistemática acerca da eficácia e segurança clínica da Linezolida e da Vancomicina no tratamento de infecções nosocomiais em crianças.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar as infecções nosocomiais mais prevalentes em crianças;
- Identificar os principais patógenos relacionados às infecções nosocomiais relatadas nos ensaios clínicos randomizados;
- Avaliar a eficácia clínica e as reações adversas causados pelos tratamentos utilizando Linezolida e Vancomicina em crianças.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, na qual utilizou-se de dados secundários provenientes ensaios clínicos controlados randomizados da literatura científica sobre o uso de Linezolida e da Vancomicina para infecções nosocomiais em pacientes pediátricos.

3.2 ESTRATÉGIA PICO

O presente estudo teve como população alvo pacientes pediátricos, com infecções nosocomiais, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do tratamento com linezolida ou vancomicina. Como desfecho primário é esperado a resolução do quadro infeccioso mediante ao uso dos dois medicamentos independentemente, e como desfecho secundário, uma maior tolerabilidade da linezolida quanto aos efeitos adversos quando comparada à vancomicina.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos artigos foi realizada por quatro avaliadores (B.R.P., C.M.S., R.P.M. e H.P.C.B) de forma independente, sem acesso ao processo um do outro até a fase de consenso, na qual foram avaliados os títulos e resumos a fim de remover artigos irrelevantes, recuperar textos completos relevantes inseridos dentro dos critérios de inclusão e, se o resumo não estivesse disponível, foi acessado o texto completo para determinar a elegibilidade.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como requisitos elegeram-se pacientes de 0 a 19 anos incompletos, internados em hospitais, e diagnosticados com infecções nosocomiais independente da gravidade. Também, necessitavam estar em tratamento com linezolida ou vancomicina, com ou sem associação a outros fármacos, sem distinção de gênero, sexo, raça e etnia. Não foi estipulado restrição de ano de publicação, devido escassez na literatura quanto ao tema envolvendo esta população do estudo.

Quanto aos critérios de exclusão, foram eliminados ensaios que trataram pacientes fora da faixa etária pediátrica (≥ 19); Enfermos em terapia com outros

agentes antibacterianos sem associação com a linezolida ou vancomicina; Estudos publicados em idioma diferente do inglês; E duplicações de literatura, revisões e relatos de casos.

3.5 FONTES DE LITERATURA E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os ensaios clínicos randomizados foram pesquisados em bancos de dados abrangentes. Foram usados artigos de bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BvS), *National Library of Medicine* (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como estratégia de busca foram utilizando os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*) nas línguas portuguesa e inglesa: linezolida; vancomicina; infecção nosocomial, recém-nascido, criança e pediatria (*linezolid; vancomycin; infection nosocomial, newborn, child and pediatrics*). O período da busca de fontes de literatura compreendeu de dezembro de 2022 até janeiro de 2023.

Foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) correspondentes aos termos supracitados. No rastreamento das publicações foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, de modo a combinar os termos/descriptores acima citados.

3.6 COLETA DE DADOS

De cada estudo incluído foram coletadas as seguintes variáveis: (1) ano de publicação, (2) desenho do estudo, (3) população de estudo, (4) perfil clínico dos pacientes, (5) taxa de cura clínica após o tratamento com a Linezolida ou Vancomicina, (6) reações adversas. Por fim, os dados obtidos foram tabulados com auxílio do programa Microsoft Excel®.

3.7. RISCO DE VIÉS

Para redução de viés de seleção o processo de extração de dados foi realizado por quatro avaliadores, feito de forma independente, sem acesso ao processo um do outro, para posterior consenso entre os mesmos, minimizando desta forma seleções equivocadas.

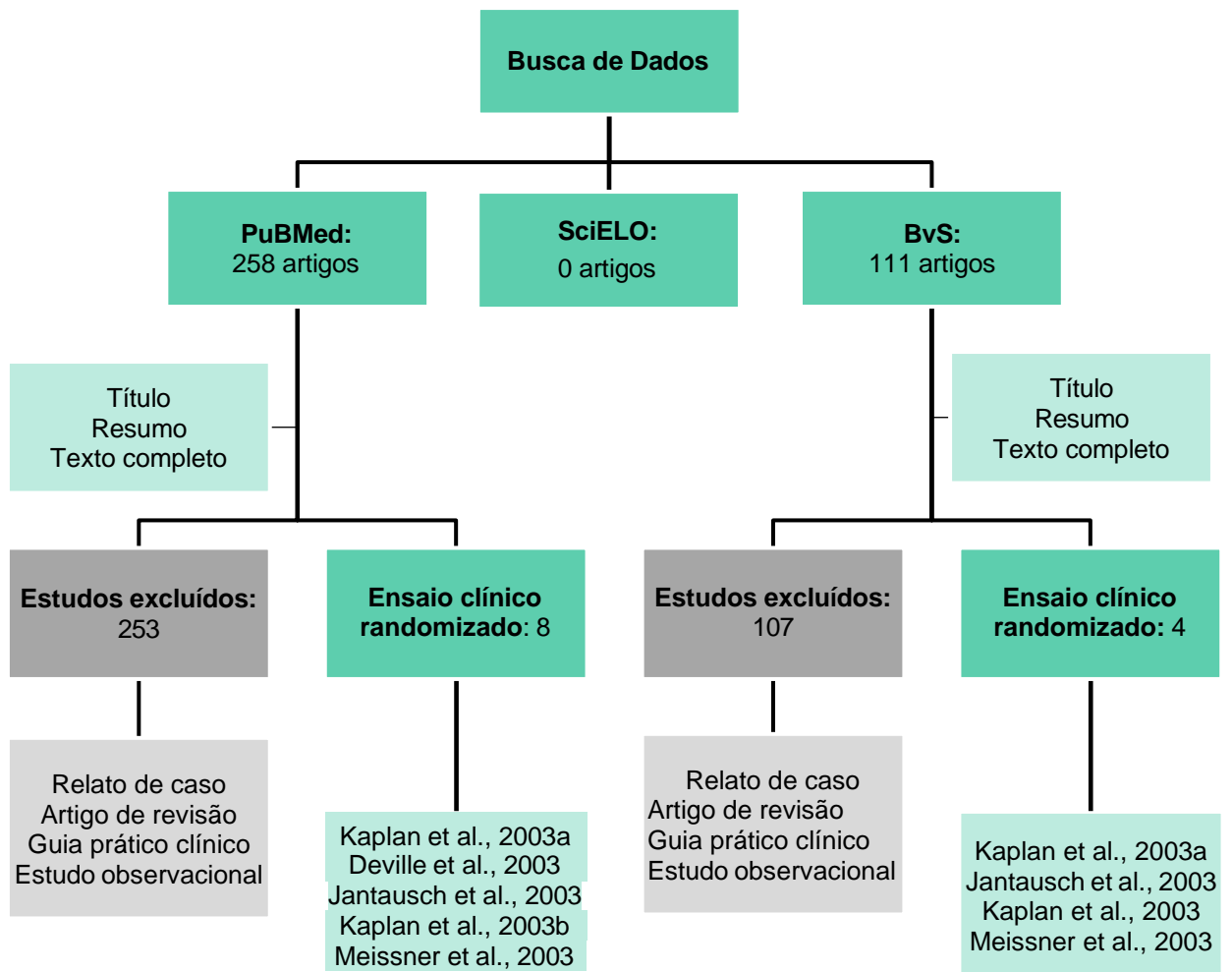
Caso não houvesse consenso entre os autores, ou outras discrepâncias, seria necessário a avaliação de um quinto avaliador (D.C.R.F.P). Como segunda estratégia de redução do risco de viés de seleção, foi pré--estabelecido os dados importantes

para extração, por meio de formulário pré-planejado, referentes às características clínicas e metodológicas dos estudos e à avaliação dos desfechos de interesse da revisão sistemática.

4 RESULTADOS

A busca nas bases de dados, a partir dos descritores, possibilitou encontrar 369 artigos, dentre os quais, 258 foram encontrados no PubMed, 111 no BvS e nenhum artigo foi encontrado no banco de dados SciELO. Posteriormente, foram selecionados 5 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos, sendo 4 artigos estavam em duplicatas tanto no PubMed quanto no BvS (Figura 1). Os estudos elencados possuíam pacientes submetidos à terapia com VAN ou LZD, independente da dose, frequência, via de administração e tempo de tratamento.

Figura 1: Fluxo do processamento de seleção de estudos.



Legenda: LNZ: Linezolida; VAN: Vancomicina.

Considerando o número de pacientes clinicamente avaliáveis (CA), os cinco ensaios clínicos controlados aleatoriamente envolveram um total de 677 crianças com infecções nosocomiais, após coleta das informações desses estudos, foi possível montar uma tabela comparativa e evidenciando suas taxas de cura tanto da Linezolida como da Vancomicina, baseando-se na idade, tipo de patógeno e duração do tratamento (Tabela 1)^{10,12,13,14,23}.

Os estudos mostraram que a prevalência das principais infecções nosocomiais que afetam as crianças são: a bacteremia (BTM), infecções cutâneas e tecidos moles (ICTM), seguido de pneumonia nosocomial (PN). A prevalência dessas infecções foi causada por bactérias Gram-positivas, principalmente: *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *S. pyogenes*, ECN, *S. epidermidis*. Todos os estudos apresentaram infecções causadas por *S. aureus*, sendo isoladas cepas de MRSA e cepas de estafilococos coagulase-negativa resistente a metilina (MR-ECN) na maioria dos estudos (Tabela 1).

Quanto a eficácia clínica, foi demonstrado que a eficácia clínica geral entre os antimicrobianos não apresentou muitas divergências, na qual variou de 84,4% a 94% para Linezolida enquanto para Vancomicina, usada de forma isolada, variou entre 76,9% e 90%. Dentre os eventos adversos foram observados principalmente casos de candidíase oral, erupções cutâneas, anemia, diarreia e a síndrome do Homem Vermelho para VAN, enquanto casos de Sepses, trombocitopenia e convulsões foram mais relatados para LNZ (Tabela 1).

Tabela 1: Análise comparativa dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da Linezolida e Vancomicina nos pacientes pediátricos com infecção nosocomial.

Tipo de estudo	Nº de pacientes (CA)		Idade (anos)	Patógenos isolados	Tratamento (Dias)	Eficácia clínica	Reações adversas	Autor / Ano
	Geral	Diagnóstico						
Estudo multicêntrico Aberto de Fase III.	189	PN: 20 ICTM: 89 BTM: 80	0 a 12	<i>S. aureus</i> ECN MRSA MR-ECN	LZD 11,3 ± 5,0 VAN 12,2 ± 6,4	LZD 89,3% VAN: 84,5%	RA: LZD: 18,8%/ VAN: 34,3% DI: LZD: 3,8% / VAN: 6,1% RMS: LZD: 0% / VAN: 10,1% EC: LZD: 1,4% / VAN: 7,1%	Kaplan et al., 2003a.
Estudo multicêntrico Cego de fase III.	27	PN: 3 ICTM: 17 BTM: 2 Outros: 5	0 a 11	MSSA MRSA MR-ECN	LZD 11,3 ± 5,0 VAN 12,2 ± 6,4	LZD 79,1% VAN 74,1%	RA: LZD: 20%/ VAN: 42,9% DI: LZD: 15% / VAN: 0,0% RMS: LZD: 0,0% / VAN: 21% EC: LZD: 5,0% / VAN: 28,6%	Kaplan et al., 2003b.
Estudo multicêntrico Aberto de Fase III.	45	PN: 4 ICTM: 7 BTM: 29 Outros: 5	0 a 12	MSSA MRSA MR-ECN <i>Enterococcus</i> spp.	LZD 11,5 ± 4,3 VAN 10,3 ± 7,2	LZD 84,4% VAN 76,9%	EA: LZD: 11,6%/ VAN: 31,6% CO: LZD: 0% / VAN: 10,5%	Deville et al., 2003.
Estudo multicêntrico Aberto de fase III.	100	PN: 20 BTM: 80	0 a 12	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> spp. <i>S. pneumoniae</i>	LZD 10,5 ± 4,7 VAN 12,8 ± 8,0	LZD 87,7% VAN 90%	DI: LZD: 3,9% / VAN: 6,5% CO: LZD: 1,9% / VAN: 6,5% SE: LZD: 5,8% / VAN: 4,3% CV: LZD: 3,9% / VAN: 2,2%	Jantusch et al., 2003.
Estudo multicêntrico	316	PN: 39 ICTM: 120 BTM: 113 Outros: 44	<12	BGP resistentes	LZD 11,3 ± 5,0 VAN 12,2 ± 6,4	ND	TP: LZD: 4,7% / VAN: 2,0% AN: LZD: 5,6% / VAN: 7,1%	Meissner et al., 2003.

Legenda: AN: anemia; BGP: bactéria gram-positiva; BTM: bacteremia; CA: clinicamente avaliável; CO: candidíase oral; CV: convulsão; DI: diarreia; EC: erupção cutânea; ECN: *Staphylococcus* coagulase negativos; ICTM: infecções cutâneas e de tecidos moles; LZD: linezolida; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina; MSSA: *S. aureus* suscetível à metilicina; MR-ECN: *Staphylococcus* coagulase negativos resistentes à metilicina; ND: não determinado; PN: pneumonia nosocomial; RA: reação adversa; RMS: *red man syndrome* – Síndrome do Homem Vermelho; SE: sepse; TP: trombocitopenia; VAN: vancomicina.

5 DISCUSSÃO

A infecções nosocomiais são um problema de saúde com altas taxas de mortalidade, consequência, dentre outros fatores, dos diversos mecanismos de resistência que os microrganismos hospitalares desenvolvem^{24,25}. Assim, o conhecimento desses perfis microbiológicos, e da eficácia e segurança dos antimicrobianos é fundamental para o êxito clínico e terapêutico. No atual trabalho, foram elencados 5 estudos que demonstram relevância diante do contexto marcado por infecções de elevada prevalência nos hospitais, juntamente a uma faixa etária suscetível, devido ao sistema imunológico imaturo, que resulta em taxas de infecção que excedem as observadas em outras populações de pacientes²⁶.

Segundo dados do *National Nosocomial Infections Surveillance*, as infecções nosocomiais relatadas com mais frequência em unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal nos Estados Unidos incluem pneumonia e infecções da corrente sanguínea²⁷. Os ECN são os patógenos mais frequentemente relatados nessas infecções de corrente sanguínea (38%), com *S. aureus* (17%) atrás apenas de *Pseudomonas aeruginosa* (22%), que foi o patógeno mais frequente relatado em pacientes com pneumonia hospitalar. Os achados de nosso estudo são consistentes com as conclusões alcançadas anteriormente. Vale lembrar que estas infecções nosocomiais são associadas com alta morbidade e mortalidade^{25,28}. A infecção generalizada é responsável por 25% das mortes em recém-nascidos que necessitaram de ventilação mecânica. Aproximadamente 70% de todos os casos de sepse grave em pacientes pediátricos são relatados em neonatos, destes, dois quartos são de recém-nascidos com baixo peso^{24,29}.

O presente estudo confirmou que tanto a linezolida quanto à vancomicina são eficazes no tratamento de diferentes infecções hospitalares, corroborando com os achados nos estudos de An et al. (2013), em que foram avaliados a eficácia e a segurança da linezolida e vancomicina por meio de uma meta-análise com ensaios clínicos randomizados. A pesquisa envolveu 5.249 pacientes, com ambos os fármacos, constatou a eficácia das duas drogas no combate das infecções hospitalares. Além disso, os dados constataram uma eficácia superior da linezolida frente a infecções relacionadas ao MRSA, tanto no sucesso clínico como erradicação microbiológica³⁰. Quanto aos eventos adversos não foi constatado diferença estatística na incidência entre os dois medicamentos, mas o grupo de terapia com

linezolida foi relacionado a uma taxa consideravelmente menor a pacientes com função renal anormal, reduzido em cerca de (60%) em comparação com o grupo de terapia com vancomicina³⁰.

A vancomicina, pela prevalência destes agentes, citados anteriormente, em infecções nosocomiais, tem recomendação estabelecida tanto para crianças como para adultos, nos quais a concentração mínima recomendada de vancomicina é de 15–20 mg/L (ou µg/mL)³¹. O tratamento de infecções nosocomiais causadas por patógenos gram-positivos em crianças, particularmente neonatos, é severamente limitado. Existem poucos relatos publicados sobre ensaios clínicos prospectivos que mostram eficácia em pacientes pediátricos com infecções hospitalares. Assim, a vancomicina tornou-se a droga de escolha para infecções nosocomiais por agentes gram-positivos, como *S. epidermidis* e MRSA, em muitos centros pediátricos. Porém, já se tem conhecimento de que este fármaco pode causar reações adversas graves, como nefrotoxicidade e ototoxicidade em crianças³², e o risco de nefrotoxicidade aumenta em função dos níveis de concentração sérica acima de 15–20 mg/l³¹.

Outro contexto que demanda atenção, se deve aos estudos que relatam o cenário crescente de resistência bacteriana frente a este fármaco^{33,34}. Com a resistência, classicamente representada pelos Enterococos resistentes à vancomicina (VRE), e a presença de um gene de resistência em plasmídeos, é inevitável o surgimento de novas bactérias, como *S. aureus*, insensíveis ao tratamento com vancomicina³⁵, fato já existente nos Estados Unidos, conforme dados do CDC (2004) com ocorrência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA)³⁶. Esses dados reforçam a necessidade de novas alternativas terapêuticas eficazes contra bactérias resistentes à vancomicina.

A linezolida veio como uma alternativa à vancomicina, e possui aprovação desde 2002, pela *Food and Drug Administration*, com finalidade de tratar crianças com pneumonia causada por cocos Gram-positivos, infecções de pele ou tecidos moles e infecções causadas por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina³⁷. Dessa forma, para Shi Y et al. (2022) em seu estudo de meta-análise, avaliaram a eficácia e segurança da linezolida em 758 crianças diagnosticadas com infecções por bactérias Gram-positivas, com destaque para MRSA, o que resultou em satisfatória proporção de erradicação microbiana (92,68%)^{38,39}. Neste estudo, verificou-se que a proporção de eventos adversos foi inferior a 10%, mais associado a medicação oral, e na maioria,

resultou em manifestações cutâneas e gastrointestinais, com quadros leves que não necessitaram em morte ou descontinuação da terapia, provando satisfatório perfil de segurança nessa faixa etária. Estudos mostram que a linezolida também diminuiu a incidência de nefrotoxicidade e eventos adversos versus vancomicina no tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas¹².

Em contrapartida, um ponto que deve ser levado em consideração quanto a utilização da vancomicina e a linezolida, é que esta última, atinge concentrações variáveis em fluidos corporais, não sendo, por exemplo, a escolha mais recomendada para tratar infecções de corrente sanguínea e trato urinário, sendo preterida à vancomicina. Entretanto, a concentração da linezolida em tecidos é excelente, o que a destaca para tratamento de pneumonia hospitalar por MRSA associadas a ventilação mecânica, e com menos efeitos adversos que a vancomicina^{40,41}. Vale lembrar que a vancomicina é um composto polar, parcialmente ionizado em pH fisiológico e com alto peso molecular, o que interfere numa difusão mais eficiente do plasma para o tecido pulmonar, além de possuir 50% de sua porção livre devido a ligação com proteínas plasmáticas, e sua excreção é 90% renal da dose infundida^{42,43,44}.

Observou-se que ambas as drogas obtiveram uma boa resolução do quadro infeccioso e tolerabilidade em pacientes nas faixas etárias pediátricas e sem grandes diferenças percentuais entre os medicamentos, com 84,4% a 94% e 76,9% a 90% de eficácia clínica para Linezolida e Vancomicina, respectivamente. O que reforça na literatura científica que as drogas são efetivas para tratar crianças com infecções nosocomiais causadas por bactérias Gram-positivas resistentes, principalmente *S. aureus*. Contudo, é importante ressaltar que a Vancomicina é uma droga que apresenta risco de nefrotoxicidade em comparação com Linezolida, na qual possui quadros de candidíase oral, erupções cutâneas, anemia, diarreia e a síndrome do Homem Vermelho mais relatados. Portanto, a Linezolida se destaca em termos de segurança farmacológica para infecções nosocomiais em crianças.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática aponta para a eficácia da linezolida e vancomicina no tratamento de infecções bacterianas nosocomiais em crianças. Dessa forma, nossos resultados mostram que a linezolida é uma alternativa eficaz e bem tolerada à vancomicina no tratamento de crianças com infecções hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. Tolera M, Abate D, Dheresa M, Marami D. Bacterial nosocomial infections and antimicrobial susceptibility pattern among patients admitted at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *Adv Med*. 2018.
2. Khazaei S, Khazaei S, Ayubi E. Importance of prevention and control of nosocomial infections in Iran. *Iran J Public Health*. 2018;47(2):307–8.
3. Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfadi MAP, Mimica MJ. Hospital-acquired infections in children: a Latin American Tertiary teaching hospital 5-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(1):e12-e4.
4. Davoudi AR, Najafi N, Shirazi MH, Ahangarkani F. Frequency of bacterial agents isolated from patients with nosocomial infection in teaching hospitals of Mazandaran University of Medical Sciences in 2012. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(4):227.
5. Wu Q, Xu X, Tian M, & Jiang, J. Linezolid for resistant Gram-positive bacterial infections in children under 12 years: A meta-analysis. *Open Medicine*. 2022;17(1), 969-977.
6. Grossi P; Tebini A; Dalla D. Novel multidrug resistant microorganisms in critically ill: a potential threat. *Minerva anestesiologica*. 2015; 81:52-64.
7. Houten V, Oved K, Eden E, Cohen A, Engelhard D, Boers S, et al. Observational multi-centre prospective study to characterize novel pathogen-and host-related factors in hospitalized patients with lower respiratory tract infections and/or sepsis-the “TAILOREDTreatment” study. *BMC infectious diseases*. 2018; 18:1-10.
8. Feleke T, Eshetie S, Dagne M, Endris M, Abebe W, Tiruneh M, et al. Multidrug-resistant bacterial isolates from patients suspected of nosocomial infections at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1–7.
9. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. Avaliação mundial da segurança clínica e tolerabilidade da linezolida: estudos de Fase III controlados por comparadores. *Agentes antimicrobianos Chemother*. 2003; 47:1824–31.
10. Jantusch B, Deville J, Adler S, Morfin M, Lopez P, Edge-Padbury B, et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9 Suppl):164–71.
11. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18(1):28–34.

12. Kaplan S, Deville J, Yogev R, Morfin M, Wu E, Alder S, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003a;22(8):677–86.
13. Deville J, Adler S, Azimi P, Jantusch B, Morfin M, Beltran S, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):S158–S63.
14. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, Kaplan SL, Morfin MR, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9 Suppl):S186-92.
15. Vranjac A. Nota técnica Enterococo resistente a vancomicina (ERV ou VRE). São Paulo. 2009. Disponível em <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ih/NT07_IHENTERO.pdf> Acessado dia 30 janeiro. 2023.
16. Gales A, Sader H, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari A. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz. J. Infect. Dis.* 2009; 87(13): 90-98.
17. Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, et al., and the Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:488–94.
18. Li Z, Willke R, Pinto L, Rittenhouse B, Rybak M, Pleil A, et al. Comparison of Length of Hospital Stay for Patients with Known or Suspected Methicillin – Resistant *Staphylococcus* Species Infections Treated with Linezolid or Vancomycin: A Randomized, Multicenter Trial. *Pharmacotherapy*, 2001; 21(3): 236-74.
19. Hashemian S, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:1759–67.
20. Shibata Y, Yamagishi Y, Mikamo H, Kato H, Nishiyama N, Asai N, et al. Comparative study on safety of linezolid and vancomycin in the treatment of infants and neonates for Gram-positive bacterial infections. *J Infect Chemother.* 2018;27(9):695–701.
21. Falagas M, Vardakas K. Benefit-Risk Assessment of Linezolid for Serious Gram-Positive Bacterial Infections. *Drug-Safety* 31. 2008; 753–768.
22. Mamishi S, Pourakbari B, Teymuri M, Babamahmoodi A, Mahmoudi S. Management of hospital infection control in Iran: a need for implementation of multidisciplinary approach. *Osong public health and research perspectives.* 2014;5(4):179–86.
23. Kaplan S, Afghani B, Lopez P, Wu E, Fleishaker D, Edge-Padbury B, et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003b;22(9): S178–S85.

24. Mahowald M, Shahan B, Forbes D. Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections. *FP Essent.* 2019; 486:19-25.
25. Patil RK, Kabera B, Muia CK, Ale BM. Hospital acquired infections in a private paediatric hospital in Kenya: a retrospective cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2022; 41:28.
26. Nagata E, Brito AS, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2002;30(1):26-31.
27. NNIS, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control.* 2002; 30:458–75.
28. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 695–701.
29. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Griffin MF, Clark RH. Epidemiology of neonatal respiratory failure in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 1154–60.
30. An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY. Linezolid versus vancomicina para infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Int J Agentes Antimicrobianos.* 2013; 41:426–33.
31. Alsultan A, Abouelkheir M, Alqahtani S, Aljabri A, Somily AM, Alsubaie S, et al. Monitoramento de vancomicina em pacientes pediátricos. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37 :880–885.
32. Jorgensen SCJ, Dersch-Mills D, Timberlake K, Stewart JJ, Gin A, Dresser LD, et al. AUCs e 123s: AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(9):2237–51.
33. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital [Letter]. *Lancet.* 1998; 351:1212.
34. Li J, Zhao Q-H, Huang K-C, Zhang L-Y, Yin D-Y, Pan F, et al. Linezolid vs vancomycin in treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(17):3974–9.
35. Oishi T, Hitomi S, Shibuya S et al. Surveillance of vancomycin-resistant Enterococcus in hospitals in Ibaraki prefecture. *J Infect Chemother* 2004; 10: 125–7.
36. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York, 2004. *MMWR* 2004; 53: 322–3

37. Goto R, Inose R, Kusama Y, Kawabe A, Ishii S, Ebisui A, et al. Trends of the use of anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in Japan based on sales data from 2006 to 2015. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43:1906–10.
38. Shi Y, Wu HL, Wu YH, Li S, Zhang LY, Xu SS, et al. Safety and clinical efficacy of linezolid in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2022;1-10.
39. Liang B, Cai Y, Chen M-L, Bai N, Yu X-H, Wang R. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):3–12.
40. Li, Y. & Xu, W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Bioscience Reports.* 2018; 38(1):25-28.
41. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2004; 23:113-119.
42. Lodise TP, Drusano GL, Butterfield JM, Scoville J, Gotfried M, Rodvold KA. Penetration of Vancomycin into Epithelial Lining Fluid in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(12): 5507–5511.
43. Benner KW, Worthington MA, Kimberlin DW, Hill K, Buckley K, Tofil NM. Correlation of Vancomycin Dosing to Serum Concentrations in Pediatric Patients: A Retrospective Database Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009; 14(2):86–93.
44. Hicks RW, Hernandez J. Perioperative Pharmacology: a focus on vancomycin *AORN J.* 2011;93(5):593-596.