

Desospitalização para cuidado domiciliar: impactos clínico e econômico da linezolida

Early hospital discharge for home care: clinical and economic impacts of linezolid

Juliana Festa de Vasconcellos¹, Cristina Nunes Ferreira², Carlos Eduardo Salgado Santana³, Camila Rufino Souza⁴, Maria Lavínea Figueiredo Valente⁵

Palavras-chave:

Staphylococcus aureus resistente à metilina, *Staphylococcus aureus*, linezolida, desospitalização, *home care*

Keywords:

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, linezolid, early hospital discharge, home care

RESUMO

A tendência mundial pelo sistema de *home care* é uma estratégia de desospitalização. A assistência domiciliar favorece a redução dos custos operacionais dos serviços, na medida em que proporciona a diminuição do tempo médio de permanência nas instituições de internação, redução do número de reinternações, diminuição de complicações infecciosas sucedidas de hospitalizações prolongadas e aumento da adesão do paciente ao tratamento. A mudança da terapia endovenosa para a via oral permite a alta hospitalar precoce do paciente. A linezolida (Zyvox®) é um agente antibacteriano da classe das oxazolidinonas, indicado para o tratamento de infecções de pele e partes moles (IPPMs) e pneumonia adquirida em ambiente hospitalar ou comunitário. Devido à sua apresentação oral, pode ser uma opção para uso em *home care* para o tratamento de pacientes com infecções por cocos gram positivos resistentes aos beta-lactâmicos. As evidências disponíveis sobre o processo da desospitalização que avaliam o impacto clínico e econômico da linezolida mostram menor tempo de hospitalização e alta precoce, além de menor custo total de tratamento, quando comparada a outras opções de tratamento. A linezolida mostra uma característica única no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), que é sua biodisponibilidade clinicamente semelhante entre as formas parenteral e oral, que possibilita a mudança da via de administração assim que o quadro clínico seja propício. Dessa forma, constata-se que a principal razão para a obtenção da economia é a possibilidade de oferecer um tratamento oral em regime domiciliar, realizado, até o momento, somente com a linezolida.

ABSTRACT

The global tendency of *home care* system is an early hospital discharge strategy. *Home care* assistance promotes a reduction in operating services costs, as it minimizes the mean of length hospital stay, reduces hospital readmissions, decreases infectious complications due to prolonged hospital stays and increases patient adherence to treatment. The *switch therapy*, from intravenous to oral allows an early hospital discharge. Linezolid (Zyvox®) is an antibacterial agent from the oxazolidinone class, indicated for the treatment of complicated skin and soft-tissue infection (cSSTI) and nosocomial or community-acquired pneumonia. Due to its oral administration, it may be an option for *home care* in the treatment of patients infected with beta-lactam-resistant Gram-positive cocci. The available evidences about early hospital discharge that evaluate clinical and economic impacts of linezolid present shorter length of hospital stay and early discharge, as well as lower total cost of treatment, when compared to other treatment options. Linezolid shows an exclusive characteristic in infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) treatment, which is its bioavailability that is

Recebido em: 29/06/2015. Aprovado para publicação em: 29/07/2015.

1. Biomédica, Analista de Projetos Sênior - Sense Company, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Gerente de Farmacoeconomia - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil.

3. Analista de Farmacoeconomia - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil.

4. Analista de Farmacoeconomia - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil.

5. Gerente Médica - Laboratórios Pfizer - São Paulo, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: O trabalho foi realizado baseado em dados secundários.

Fontes de financiamento: o presente estudo teve apoio financeiro de Laboratórios Pfizer Ltda.

Conflito de interesses: O trabalho foi desenvolvido por colaboradores Pfizer.

Autor correspondente: Juliana Simões Festa de Vasconcellos, 21 3553-1809 / 21 98177-5922, Rua da Assembleia, 10 - sala 3213 - Centro, Rio de Janeiro / RJ - CEP: 20011-000, e-mail: juliana.vasconcellos@wearesense.company

clinically similar between parenteral and oral administration, thereby allowing changes in the administration route as soon as the clinical presentation be adequate. Accordingly, it is observed that the main reason to economize is the possibility to offer an oral treatment in domiciliary care, performed, until now, only with linezolid.

Introdução

A iniciativa de assistência domiciliar, também denominada *home care*, vinculada a hospitais, expandiu-se mundialmente nas últimas décadas. A tendência mundial pelo sistema de *home care* é uma estratégia que vem sendo implementada nas unidades hospitalares através do processo de desospitalização. Este ocasiona diminuição do risco de contrair infecções, economia com os custos da hospitalização, racionaliza a demanda dos leitos hospitalares, reduz os custos da assistência, proporciona maior conforto para o paciente e sua família, além de tornar o cuidado mais humanizado (Feuerwerker & Merhy, 2008; Silva *et al.*, 2010).

O *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) é uma causa importante de infecções associadas aos serviços de saúde e à sociedade. A prevalência de MRSA aumentou de maneira constante desde o primeiro isolado clínico descrito em 1961 (Stockman, 2009). A epidemiologia do MRSA tornou-se cada vez mais complexa, pois cepas mais resistentes se misturaram, tanto na comunidade como em instalações de serviços de saúde (D'Agata *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2008). Dessa forma, a doença por MRSA tem causado um impacto clínico e econômico significativo (Elsammak *et al.*, 2006; Noskin *et al.*, 2005).

Dentre o amplo espectro das doenças causadas pelo MRSA estão incluídas a pneumonia e as infecções de pele e partes moles (IPPMs). A gravidade dessas patologias é avaliada de acordo com a extensão, comprometimento clínico e hemodinâmico do paciente, necessidade de intervenção cirúrgica e padrão exigido de antibioticoterapia. Os casos que demandam internação devem ser observados, porém existe a possibilidade de alta hospitalar precoce e tratamento com antibiótico oral (Ahkee *et al.*, 1997).

A linezolida (Zyvox®) é um agente antibacteriano da classe das oxazolidinonas, indicado para o tratamento de IPPMs e pneumonia adquirida em ambiente hospitalar ou comunitário (Laboratórios Pfizer Ltda, 2013). Devido à sua apresentação oral, pode ser uma opção para uso em *home care* para o tratamento de pacientes com infecções por cocos gram positivos resistentes aos beta-lactâmicos. As vantagens farmacoeconômicas da administração oral incluem a diminuição do tempo de internação hospitalar, redução do uso de antibiótico intravenoso (IV) e oportunidade de desospitalização precoce, que contribuem para uma redução global dos recursos

de saúde, além do fato de a administração oral possibilitar a retirada de acessos venosos precocemente, com redução de infecções relacionadas a cateter (Sensakovic & Smith, 2001; Siegel *et al.*, 1996).

O presente estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre o processo da desospitalização para cuidado domiciliar e avaliar o impacto clínico e econômico dos pacientes tratados com linezolida.

Desospitalização

A assistência domiciliar favorece a redução dos custos operacionais dos serviços, na medida em que proporciona a diminuição do tempo médio de permanência nas instituições de internação, redução do número de reinternações, diminuição de complicações infecciosas sucedidas de hospitalizações prolongadas e aumento da adesão do paciente ao tratamento (Feuerwerker & Merhy, 2008; Silva *et al.*, 2010).

A mudança da terapia endovenosa para a via oral, chamada de terapia sequencial ou *switch therapy*, permite a alta hospitalar precoce do paciente. Essa alteração na estratégia de administração de antibióticos é considerada eficiente para facilitar a alta hospitalar se mantida a equivalência dos resultados. Em diversos países e em muitos hospitais esta conduta vem sendo estimulada. Limita-se o uso de antimicrobianos por via parenteral apenas aos estágios iniciais da infecção para, após a obtenção de melhora clínica, efetuar a troca desta via pela administração oral, a ser mantida até o término do tratamento. Embora essa alteração possa aumentar a taxa de falha do tratamento, readmissão e morte, um *switch* adequado ao tratamento com antibióticos orais pode permitir alta precoce, reduzir o custo do tratamento, bem como o risco de infecção devido ao cateter intravenoso e a carga de trabalho para a equipe hospitalar, além de aumentar o conforto e mobilidade dos pacientes (Cunha, 2006; Desai *et al.*, 2006; Dryden *et al.*, 2012).

Recentemente, um estudo de mundo real realizado por Nathwani *et al.* (2014), documentou o padrão de tratamento e a utilização de recursos em saúde. Foi então avaliada, de forma hipotética, a potencial oportunidade de mudança na administração dos antibióticos, de venosa para oral, e consequente alta precoce para pacientes internados com MRSA. De acordo com os registros de prontuários médicos, os antibióticos frequentemente utilizados no tratamento da MRSA

foram vancomicina (50,2%), linezolida (15,1%), clindamicina (10,8%) e teicoplanina (10,4%). Dentre os pacientes que obtiveram alta precoce (n=480), 42,1% tiveram como prescrição a linezolida. Os pacientes com administração modificada do antibiótico apresentaram um período de hospitalização menor do que aqueles que receberam apenas tratamento IV (19,1±12,9 vs. 21,0±18,2 dias; p=0,162). Uma análise foi então realizada, considerando um cenário hipotético, onde todos os pacientes elegíveis ao *switch* precoce e todos aqueles elegíveis à alta precoce seriam tratados desta forma. Do total de pacientes, 33,6% passariam pelo *switch* de administração, e poderiam ter interrompido o tratamento IV 6,0±5,5 dias antes, e 37,9% se encaixariam no critério de alta precoce, e poderiam ter recebido alta 6,2±8,2 dias antes. Essa análise mostrou que a adoção de *switch* na administração tem o potencial de reduzir substancialmente os dias de terapia IV e hospitalização (Nathwani *et al.*, 2014). Eckmann *et al.* (2014) promoveram a reflexão a respeito da terapia IV e do tempo de hospitalização de pacientes com MRSA, sinalizando a importância para adoção de práticas que mantenham a equivalência dos resultados e diminuam o tempo de hospitalização. Dessa forma, vale ressaltar que a transição entre as terapias endovenosa para oral ocasiona economia tanto na infecção aguda quanto em casos crônicos (Eckmann *et al.*, 2014; Paladino *et al.*, 1991; Tavakoli, *et al.*, 1999; Yoon *et al.*, 2014). A interrupção da terapia IV e a consequente alta hospitalar precoce resultam em uma significativa economia, seja para o paciente ou outra fonte pagadora (Lopes, 2005). O potencial impacto da desospitalização para o paciente, o hospital e a sociedade está descrito na Tabela 1.

Infecção por MSRA

O MRSA representa grave ameaça à saúde pública em todo o mundo, devido à rápida propagação e diversificação de clones pandêmicos com virulência e resistência antimicrobianas cada vez maiores (Guzmán-Blanco *et al.*, 2009). A frequência de infecções ocasionadas por MRSA tem apresentado crescimento contínuo em instituições hospitalares em nível mun-

dial e representam grande impacto clínico e econômico (Hattoum *et al.*, 2009; Burke, 2003; Lencastre *et al.*, 2007).

A epidemiologia do MRSA está em constante transformação, e tanto os clones circulantes como seus perfis de resistência a antibióticos variam consideravelmente de acordo com o país e a região (Guzmán-Blanco *et al.*, 2009; Rodríguez-Noriega *et al.*, 2010). Glicopeptídeos têm sido, tradicionalmente, o medicamento de escolha para o tratamento de infecções por MRSA, principalmente porque MRSA é resistente a classes antimicrobianas.

A utilização racional de medicamentos é pré-requisito para a prevenção e controle das infecções hospitalares (Güven & Omrum, 2003). Infecções relacionadas a serviços de saúde são uma realidade mundial e representam um grande ônus sócio econômico às fontes pagadoras em decorrência dos custos hospitalares. Além disso, causam ao paciente um prolongamento do período de afastamento de suas atividades profissionais e familiares.

Recentemente, diversos estudos avaliaram o impacto econômico da infecção por MRSA (Athanasakis *et al.*, 2014; Barrero *et al.*, 2014; Magram *et al.*, 1999; McKinnell *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2014). Em estudo realizado por Magram *et al.*, verificou-se que o paciente que evolui para uma infecção pode levar a um gasto de até três vezes o valor referente a um paciente que não teve infecção (Magram *et al.*, 1999).

À medida que a incidência de infecção por MRSA continua a aumentar, há um interesse crescente em alternativas potenciais à vancomicina ou teicoplanina devido à propagação de enterococos resistentes. Particularmente, infecções da pele e tecidos moles não são suficientemente graves para exigir a hospitalização, e podem ser passíveis de tratamento com antibióticos por via oral em pacientes ambulatoriais infectados com MRSA.

Impacto clínico da linezolida

A linezolida (Zyvox®) é um agente antibacteriano derivado da oxazolidinona sintético, indicado para o tratamento de IPPMs e pneumonia adquirida em ambiente hospitalar ou comu-

Tabela 1. Potencial impacto da desospitalização sobre o paciente, hospital e sociedade

Paciente	Hospital	Sociedade
• Diminuição do risco de contrair infecções; • Diminuição da taxa de morbidade e mortalidade por episódio de infecção; • Aumento da resposta da terapia; • Menor tempo de internação; • Aumento da qualidade de vida; • Maior conforto para o paciente e sua família; • Cuidado mais humanizado.	• Economia com os custos da hospitalização; • Racionaliza a demanda dos leitos hospitalares; • Reduz os custos da assistência; • Possibilidade de controle de infecção.	• Diminuição do risco de propagação da infecção na comunidade; • Diminuição do risco de reinternação com infecção.

nitário (Laboratórios Pfizer Ltda 2013). A biodisponibilidade oral, considerada uma grande vantagem para linezolida, é de 100% (Norrby, 2001; Perry & Jarvis, 2001). Em diversos estudos randomizados e multicêntricos (Li *et al.*, 2003; Stevens *et al.*, 2000) que avaliaram a eficácia e a segurança da administração parenteral e oral da linezolida, comparada com ampicilina-sulbactam parenteral, amoxicilina-clavulonato ou ainda vancomicina, as taxas de cura clínica associadas a linezolida foram estatisticamente maiores, o tempo de tratamento foi mais curto e o tempo de duração do antibiótico parenteral também foi menor.

Stevens *et al.*, em estudo duplo-cego, randomizado e multicêntrico, compararam a eficácia da linezolida, administrada por via IV e oral, *versus* a oxacilina/dicloxacilina no tratamento de IPPMs. No total, foram avaliados 826 pacientes e ambas as terapias apresentaram a mesma taxa de cura clínica na população por intenção de tratar (ITT) (69,8% no grupo linezolida e 64,9% no grupo oxacilina/dicloxacilina, $p=0,141$) (Stevens *et al.*, 2000).

Li *et al.*, em um ensaio clínico randomizado, avaliaram se a linezolida administrada por via oral reduziria o tempo de internação hospitalar em 230 pacientes com IPPMs quando comparada à vancomicina. Os pacientes receberam até quatro semanas de linezolida (administração IV seguida por via oral) ou vancomicina (somente administração IV), seguido por até quatro semanas de observação. Na população por ITT, a mediana do tempo de internação foi 5 dias mais curta para os pacientes que receberam linezolida em comparação aos pacientes que receberam vancomicina (9 vs.14 dias, $p=0,052$). Na amostra avaliada clinicamente, a linezolida apresentou uma redução de 8 dias na diferença do tempo de internação quando comparada ao grupo vancomicina (8 vs. 16 dias, $p=0,0025$). A média e a mediana das durações de antibioticoterapia IV também foram significativamente menores no grupo linezolida em comparação ao grupo vancomicina. Dessa forma, os resultados mostraram que os pacientes tratados com linezolida apresentaram menor tempo de internação hospitalar e alta precoce (Li *et al.*, 2003).

Impacto econômico da linezolida

A escolha do antibiótico e de sua via de administração é uma decisão determinante no tratamento, pois, além de efetividade e segurança, pode-se obter economia de recursos.

De acordo com dados da literatura, a hospitalização é apontada como o principal gasto no tratamento de infecções por MRSA, representando cerca de 81% do custo total do tratamento (Goetghebeur *et al.*, 2007; Nathwani, 2003).

A partir de um modelo de custo-minimização, Grinbaum *et al.* analisaram se o uso de linezolida em pacientes portadores de IPPMs por MRSA poderia reduzir o custo do tratamento quando comparado à vancomicina. Os custos

foram estimados em dois grupos de hospitais com valores de diárias diferentes (D-200: R\$ 200,00 e D-350: R\$ 350,00). Observou-se que o tratamento com linezolida obteve menor custo total do que a terapia com vancomicina, em ambos os grupos hospitalares (D-200: R\$ 7.269,30 *versus* R\$ 7.634,14; e D-350: R\$ 8.469,30 *versus* R\$ 10.304,01, respectivamente). Além disso, na maioria dos cenários testados em análise de sensibilidade, linezolida apresentou menor custo total que a vancomicina no tratamento das IPPM-MRSA (Grinbaum *et al.*, 2005). Essa redução no custo do tratamento deve-se à possibilidade de alta hospitalar precoce com a substituição da antibioticoterapia IV pela administração oral, situação exclusiva da linezolida.

Em estudo brasileiro sob a perspectiva do sistema privado, linezolida apresentou um perfil *cost-saving* comparado com a vancomicina referência ou genérica no tratamento de IPPMs por MRSA. Esse benefício econômico foi resultado da alta precoce dos pacientes que receberam linezolida oral após 4 dias de terapia IV, totalizando 15 dias de tratamento, enquanto os pacientes tratados com vancomicina utilizaram 14 dias, porém somente com administração IV. O custo total do tratamento com linezolida foi de R\$ 4.089,58, enquanto os custos com vancomicina referência e genérica foram de R\$ 6.657,33 e R\$ 6.970,23, respectivamente. O incremento no custo com vancomicina foi relacionado às taxas de diárias hospitalares, responsáveis por cerca de 55% dos custos totais (Fujii *et al.*, 2011a). Uma análise similar foi realizada sob perspectiva pública corroborando os dados descritos (Fujii *et al.*, 2011b).

Recentemente, um estudo avaliou o impacto clínico e econômico do tratamento com linezolida comparado com teicoplanina e vancomicina em pacientes com pneumonia nosocomial. Os custos totais de tratamento com linezolida, teicoplanina e vancomicina foram R\$ 49.426,43, R\$ 79.710,87 e R\$ 81.352,99 sob a perspectiva privada e R\$ 15.213,60, R\$13.884,51, e R\$ 24.348,44 sob a perspectiva pública, respectivamente. Linezolida apresentou melhor resposta clínica, menor tempo de hospitalização em enfermaria e unidade de terapia intensiva, e menor custo total quando comparada com a teicoplanina e vancomicina, sob a perspectiva do sistema privado brasileiro, e com a teicoplanina, quando comparada sob a perspectiva pública (Vasconcellos *et al.*, 2014).

Conclusões

A principal razão para a obtenção da economia é a possibilidade de oferecer um tratamento oral em regime domiciliar, realizado somente com a linezolida. Este fármaco mostra uma característica única entre os medicamentos com indicação e eficácia nas infecções por MRSA, que é sua biodisponibilidade clinicamente semelhante entre as formas parenteral e oral, o que possibilita a mudança da via de administração assim que o quadro clínico seja propício.

As vantagens apresentadas permitem a obtenção de ótimos resultados clínicos e menores custos de tratamento, reduzindo em até 4 dias o período de hospitalização por MRSA, representando uma economia de 14-26% e 38-41% no custo de tratamento da linezolida nas perspectivas pública e privada quando comparado com a vancomicina. (Fujii *et al.*, 2011b; Vasconcellos *et al.*, 2014) Essa economia atende a expectativa de médicos e gestores, pois permite ampliar a disponibilidade de leitos, além de oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes através do sistema de *home care*.

Referências bibliográficas

- Ahke S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy*. 1997;17(3):569–75.
- Athanasakis K, Petrakis I, Ollandezos M, Tsoulas C, Patel DA, Karampli E, Kyriopoulos J. Antibacterial treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus complicated skin and soft tissue infections: a cost and budget impact analysis in Greek hospitals. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):257–268.
- Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Alvarez CA, González AL. Economic burden of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia in critical care patients in hospitals in Bogotá. *Biomedica*. 2014;34(3):345–53.
- Burke J. Infection Control: A Problem for Patient Safety. *N Engl J Med*. 2003;348(7):651–56.
- Cunha BA. Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. *Med Clin North Am*. 2006; 90 (6):1197–1222.
- D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, Moellering RC Jr, Ruan S. Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus into hospitals. *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):274–84.
- Desai M, Franklin BD, Holmes AH, Trust S, Richards M, Jacklin A, Bamford KB. A new approach to treatment of resistant gram-positive infections: potential impact of targeted IV to oral switch on length of stay. *BMC Infect Dis*. 2006;6:94.
- Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N, Coia J, Jones B, Lawson W, Wade P, Howard P, Marshall S. Antibiotic Stewardship and Early Discharge from Hospital: Impact of a Structured Approach to Antimicrobial Management. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2289–96.
- Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, Solem CT, Stephens JM, Macahilig C, Simoneau D, Hajek P, Charbonneau C, Chambers R, Li JZ1, Haider S. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant staphylococcus aureus: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):56–64.
- Elsammak M, Hanna H, Ghazal A, Edeen FB, Kandil M. Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein in Egyptian children with streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):174–76.
- Feuerwerker LCM, Merhy EE. A contribuição da atenção domiciliar para a configuração de redes substitutivas de saúde: desinstitucionalização e transformação de práticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008;24(3):180–88.
- Fujii RK, Takemoto MLS, Mould JF, Lanzara G, Fernandes RA, Santos PML, Takemoto MMS. PIN29 Linezolid versus Vancomycin for skin and soft tissue infections by methicillin-resistant staphylococcus aureus: a cost comparison analysis under the private payer perspective in Brazil. *Value in Health*. 2011a;14(7):A270.
- Fujii RK, Takemoto MLS, Mould JF, Lanzara G, Fernandes RA, Santos PML, Takemoto MMS. PIN40 Linezolid versus Vancomycin for skin and soft tissue infections by methicillin-resistant staphylococcus aureus: a cost comparison analysis under the public hospital perspective in Brazil. *Value in Health*. 2011b; 4(7):A272.
- Goetghebeur M, Landry PA, Han D, Vicente C. Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: a public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18(1):27–34.
- Grinbaum R., Salles MJC, Serra RAM, Follador W, Guerra AL. Análise de minimização de custos do uso de Linezolida vs Vancomicina em infecções de pele e partes moles por MRSA. *Rev Panam Infectol*. 2005;7(1):16–27.
- Guyen GS, Omrum U. Principles of good use of antibiotics in hospitals. *Journal of Hospital Infection*. 2003;53:91–96.
- Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R. Alvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, Labarca J, Luna CM, Rodríguez-Noriega E, Salles MJ, Zurita J, Seas C. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(4):304–8.
- Hatoum HT, Akhras KS, Lin SJ. The attributable clinical and economic burden of skin and skin structure infections in hospitalized patients: a matched cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):305–10.
- Laboratórios Pfizer Ltda. Zyvox - Linezolida [Bula]. 2013. p.1–6.
- Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant staphylococcus aureus: a paradigm of adaptive power. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10(5):428–35.
- Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of Linezolid versus Vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4(1):57–70.
- Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwartz BS, Enright MC, O'Hanlon SJ, Thomas JC, Perdreaux-Remington F, Gordon S, Gunthorpe H, Jacobs R, Jensen P, Leoung G, Rumack JS, Chambers HF. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus disease in San Francisco, 2004–2005. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1637–46.
- Lopes HV. Terapia Antimicrobiana Sequencial ou 'Switch' Terapia. *Rev Panam Infectol*. 2005;7(1):45–46.
- Magram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):250–78.
- McKinnell JA, Bartsch SM, Lee BY, Huang SS, Miller LG. St-benefit analysis from the hospital perspective of universal active screening followed by contact precautions for methicillin-resistant staphylococcus aureus carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(1):2–13.
- Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, Stephens JM, Macahilig C, Solem CT, Simoneau D, Chambers R, Li JZ, Haider S. Pan-European early switch / early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):993–1000.
- Nathwani D. Impact of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 (Suppl. 2):ii37–44.
- Norby R. Linezolid- a review of the first oxazolidinone. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2001;2:293–302.

- Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M, Lapetina E, Gemmen E. The burden of staphylococcus aureus infections on hospitals in the United States. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1756–61.
- Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ, Schentag JJ. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *American Journal of Medicine*. 1991;91:462–70.
- Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs*. 2001;61:525–51.
- Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, Zurita J, Labarca J, Luna CM, Salles MJ, Gotuzzo E. Evolution of methicillin-resistant staphylococcus aureus clones in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14:560–66.
- Sensakovic JW, Smith LG. Oral antibiotic treatment of infectious diseases. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):115–23,vii.
- Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. Randomized study of prospective for inpatient IV antibiotics pneumonia * community-acquired. *Chest*. 1996;110:965–71.
- Silva KL, Sena RR, Seixas CT, Feuerwerker LCM, Merhy EE. Atenção domiciliar como mudança do modelo tecnoassistencial. *Revista de Saúde Pública*. 2010;44(1):166–76.
- Song Y, Yang Y, Chen W, Liu W, Wang K, Li X, Wang K, Papadimitropoulos M, Montgomery W. Clinical response and hospital costs associated with the empirical use of Vancomycin and Linezolid for hospital-acquired pneumonia in a chinese tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *Clinico econ Outcomes Res*. 2014;17(6):451–61.
- Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B. Randomized comparison of Linezolid (PNU-100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3408–13.
- Stockman JA. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus infections in the United States. *Yearbook of Pediatrics*. 2009;15:260–63.
- Tavakoli M, Davey P, Clift BA, Davies HT. Diagnosis and management of osteomyelitis. decision analytic and pharmacoeconomic considerations. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:627–47.
- Vasconcellos JF, Santos PML, Fernandes RA, Haas LC, Amaral LM, Ferreira CN, Rufino CS. Clinical and economic analysis of linezolid in nosocomial pneumonia treatment from private and public perspectives in Brazil. *Value in Health*. 2014;17(3):A271
- Yoon YK, Kim ES, Hur J, Lee S, Kim SW, Cheong JW, Choo EJ, Kim HB. Oral antimicrobial therapy: efficacy and safety for methicillin-resistant staphylococcus aureus infections and its impact on the length of hospital stay. *Infect Chemother*. 2014;46(3):172–81.