



USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

USE OF LINEZOLID IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

USO DE LINEZOLID EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

Diego Fellipe Santos Silva¹, Caique Pereira de Paiva¹, Suzana Bertanha¹, Tagstan Ribeiro Moioi¹, Ana Clara Godinho de Freitas¹, Rosângela Cristina Souza Abdala¹, Isabella Elias Soares¹, Pedro Augusto Balista Canevarolo¹, Alexandre Teixeira do Amaral¹, Carollayne Mendonça Rocha²

e453221

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i5.3221>

PUBLICADO: 05/2023

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença relativamente simples e barata de diagnosticar, na maioria dos casos pode ser curada com tratamentos bem tolerados, eficazes e de baixo custo. No entanto, a tuberculose multirresistente continua a ser um grande desafio. O estudo tem como objetivo avaliar o nível de eficácia da linezolida no tratamento de tuberculose multirresistente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi "Linezolida é eficaz no tratamento de tuberculose multirresistente?". A busca pelos artigos ocorreu nas principais bases de dados (PubMed, Scielo e Google Scholar) a partir dos termos "tuberculosis", "linezolid" e "drug-resistant" combinados entre si por operadores booleanos. **Resultados e discussão:** a linezolida, tanto em substituição a medicamentos da terapia tradicional quanto em adição aos novos tratamentos de tuberculose multirresistente, se mostrou capaz de levar a desfechos positivos. Entretanto, a dose deve ser individualizada a cada paciente, devido a ocorrência de efeitos adversos, principalmente neuropatia periférica e mielossupressão. **Conclusão:** o uso de linezolida no tratamento de tuberculose multirresistente é eficaz na redução do tempo de intervenção medicamentosa e, principalmente, na resolução do quadro patológico. Entretanto, deve ser realizada análise cautelosa da dose administrada, visto que a medicação mostrou alta ocorrência de eventos adversos.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Pneumologia. Infecção.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a relatively simple and inexpensive disease to diagnose, in most cases, it can be cured with well-tolerated, effective, and low-cost treatments. However, multidrug-resistant tuberculosis remains a major challenge. The study aims to evaluate the level of effectiveness of linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. **Methods:** This is an integrative review, in which the guiding question was "Is linezolid effective in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis?". The search for articles occurred in the main databases (PubMed, Scielo, and Google Scholar) using the terms "tuberculosis," "linezolid" and "drug-resistant" combined with Boolean operators. **Results and discussion:** linezolid, both as a substitute for drugs in traditional therapy and in addition to new treatments for multidrug-resistant tuberculosis, has been shown to lead to positive outcomes. However, the dose should be individualized to each patient, due to the occurrence of adverse effects, mainly peripheral neuropathy and myelosuppression. **Conclusion:** the use of linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis effectively reduces the time of drug intervention and, especially, in resolving the pathological picture. However, a cautious analysis of the administered dose should be performed, since the medication has shown a high occurrence of adverse events.

KEYWORDS: Tuberculosis. Pneumology. Infection.

¹ Centro Universitário Claretiano.

² Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caique Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Muioli,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad relativamente sencilla y barata de diagnosticar, que en la mayoría de los casos puede curarse con tratamientos bien tolerados, eficaces y de bajo coste. Sin embargo, la tuberculosis multirresistente sigue siendo un reto importante. El estudio pretende evaluar el nivel de eficacia del linezolid en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Métodos: Se trata de una revisión integradora, en la que la pregunta norteadora fue "¿Linezolid es eficaz en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente?". La búsqueda de artículos se realizó en las principales bases de datos (PubMed, Scielo y Google Scholar) a partir de los términos "tuberculosis", "linezolid" y "drug-resistant" combinados entre sí por operadores booleanos. Resultados y discusión: Se ha demostrado que el linezolid, tanto como sustituto de los fármacos de la terapia tradicional como añadido a los nuevos tratamientos para la tuberculosis multirresistente, produce resultados positivos. Sin embargo, la dosis debe individualizarse para cada paciente, debido a la aparición de efectos adversos, principalmente neuropatía periférica y mielosupresión. Conclusión: el uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente es eficaz en la reducción del tiempo de intervención medicamentosa y, principalmente, en la resolución del cuadro patológico. Entretanto, deve ser realizada análise cautelosa da dose administrada, visto que a medicação mostrou alta ocorrência de eventos adversos.

PALABRAS CLAVES: Tuberculosis. Pneumologia. Infecção.

INTRODUÇÃO

Mycobacterium tuberculosis é um patógeno humano bem-sucedido, antigo e altamente prejudicial. Apesar do advento de drogas antimicrobianas eficazes, a tuberculose (TB) ainda é a doença infecciosa mais importante em humanos e continua sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. A TB é relativamente simples e barata de diagnosticar, na maioria dos casos pode ser curada com tratamentos bem tolerados, eficazes e de baixo custo. No entanto, a tuberculose multirresistente (MDR-TB) continua a ser um grande desafio para alcançar o controle completo da doença. O desenvolvimento de cepas de TB resistentes a drogas é multifatorial. Quando as bactérias da tuberculose se replicam, algumas naturalmente sofrem mutações e se tornam resistentes aos medicamentos antituberculose. O tratamento subsequente da tuberculose mata as bactérias não mutantes, levando a uma sobrevivência seletiva de organismos mutantes e resistentes a drogas. ⁽¹⁾

A resistência a medicamentos é um fenômeno biológico observado no *Mycobacterium tuberculosis* desde a descoberta do primeiro medicamento anti-TB, a estreptomicina. A disseminação contínua da tuberculose (TB) resistente a medicamentos é um dos desafios mais urgentes e difíceis enfrentados pelo controle global da tuberculose. Os pacientes infectados com cepas resistentes à isoniazida e à rifampicina, chamadas de tuberculose multirresistente (MDR), são praticamente incuráveis pelo tratamento padrão de primeira linha. ⁽²⁾

Quase meio milhão de indivíduos que desenvolveram tuberculose em 2019 apresentavam resistência à rifampicina, um medicamento de primeira linha crucial para o tratamento da tuberculose. A resistência à rifampicina pode estar presente no início da doença ou pode surgir durante o curso da doença devido a tratamento inadequado. Para o tratamento da tuberculose resistente à rifampicina



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caíque Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Muioli,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

com resistência adicional às fluoroquinolonas, a OMS aprovou o uso de um regime totalmente oral, BPaL (ou seja, tratamento combinado com bedaquilina, pretomanida e linezolida), administrado por 6 a 9 meses em condições operacionais de pesquisa para determinados grupos de pacientes. ⁽³⁾

Foi relatado que o regime de bedaquilina-pretomanida-linezolida tem 90% de eficácia contra a tuberculose altamente resistente a medicamentos ⁽⁴⁾, sendo assim, o objetivo do nosso estudo é avaliar esse nível de eficácia com os estudos mais atuais e confiáveis em relação ao uso da linezolida no tratamento de tuberculose multirresistente.

MÉTODO

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre o uso da linezolida no tratamento de tuberculose multirresistente. A revisão integrativa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma área de estudo, além de promover uma análise de ampla compreensão dos dados encontrados, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento. ⁽⁵⁾

Foram seguidos os passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento. ⁽⁶⁾

A questão norteadora foi definida seguindo a estratégia PICO, cujo significado, segundo Sousa, Marques Vieira *et al.*, é: Patient, referente a pessoa e/ou problema, *Intervention*, relacionada à intervenção, *Comparison*, comparação e *Outcomes* referente aos resultados. Assim, na pesquisa, foi da seguinte maneira: P: pacientes portadores de tuberculose multirresistente; I: uso de linezolida; C: uso de outros medicamentos; O: resposta positiva ao uso da linezolida em tuberculose multirresistente. Com base em todos os passos adotados, a pergunta norteadora definida foi: "Linezolida é eficaz no tratamento de tuberculose multirresistente?". ⁽⁷⁾

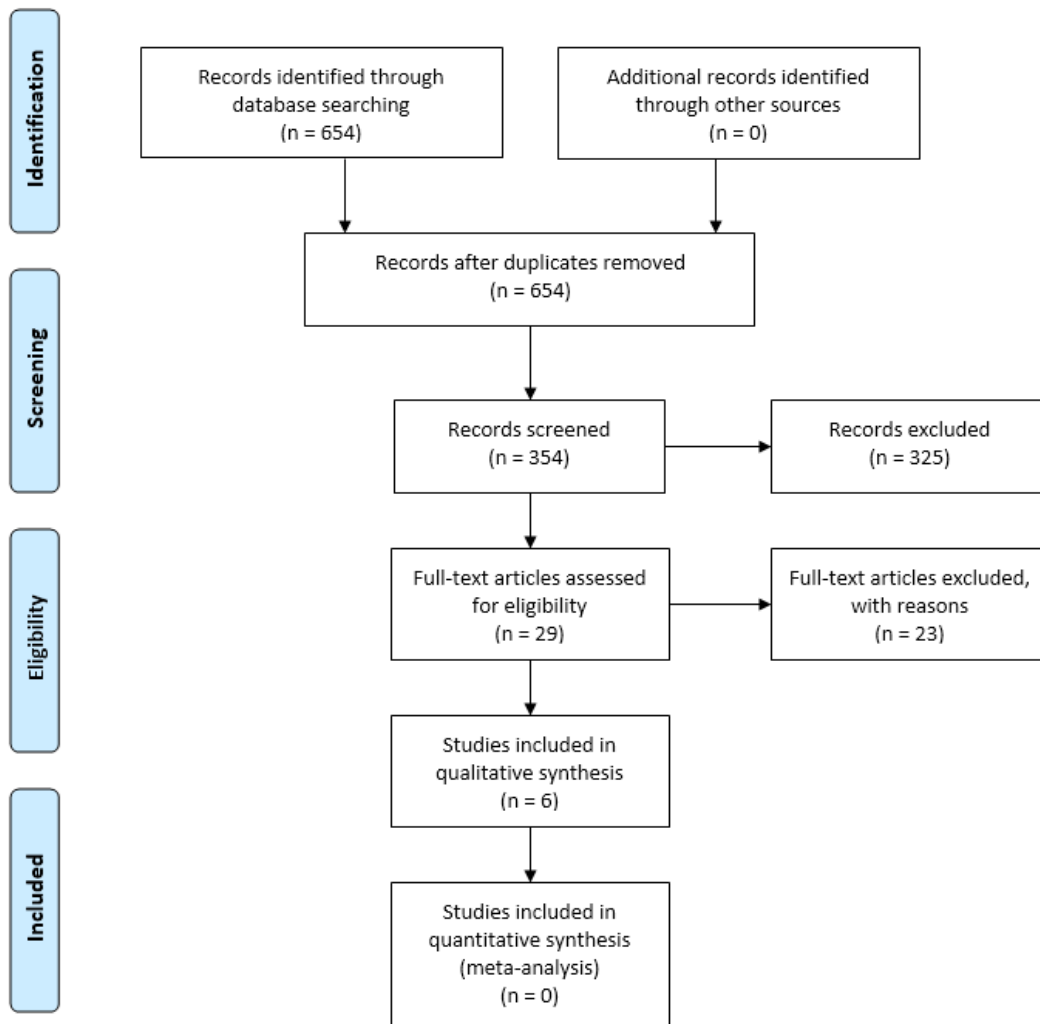
Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu no mês de maio de 2023, por dois juízes independentes, sendo as discordâncias resolvidas em consenso, nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores padronizados pelo sistema de saúde (DeCS), "tuberculosis", "linezolid" e "drug-resistant". O termo booleano de escolha foi o AND. A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve início no ano de 2018. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até o ano de 2023. Como critérios de inclusão para o estudo, delimitaram-se apenas estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: estudos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, editoriais, documentos ministeriais, monografias, relatos técnicos, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados (figura 1).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caíque Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Muioli,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

Figura 1. Estratégia de busca realizada para avaliação dos artigos incluídos na revisão de literatura



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em 2018 e finalizadas em 2023. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, autores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão. Aplicados todos os critérios, foram incluídos seis artigos para compor a revisão de literatura, expostos na tabela 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
 Diego Fellipe Santos Silva, Caíque Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Moiolli,
 Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
 Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

Tabela 1. Estudos incluídos na síntese da revisão integrativa de literatura

Autor	Ano do estudo	Título do estudo	Tipo de estudo	Número de pacientes	Conclusão
Abdelwahab <i>et al.</i> (8)	2021	<i>Linezolid Population Pharmacokinetics in South African Adults with Drug-Resistant Tuberculosis</i>	Ensaio clínico randomizado	124	A coinfeção pelo HIV não teve efeito significativo na exposição à linezolida. As simulações mostraram que a dosagem de 600 mg alcançou a meta de eficácia com 96% de probabilidade, mas tinha 56% de probabilidade de exceder a meta de segurança. A dose de 300 mg não alcançou exposições de eficácia adequadas.
Lee <i>et al.</i> (9)	2019	<i>Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial</i>	Ensaio clínico randomizado	429	Não foram observadas taxas mais elevadas de conversão da cultura às 8 semanas de tratamento com a utilização de linezolida a curto prazo. No entanto, as análises de segurança e o perfil de resistência sugeriram o papel potencial da linezolida na redução do tratamento para tuberculose suscetível a medicamentos.
Qiao <i>et al.</i> (10)	2022	<i>Analysis of efficacy and safety of linezolid-based chemotherapeutic regimens for patients with postoperative multidrug-resistant spinal tuberculosis</i>	Ensaio clínico randomizado	50	Regimes quimioterápicos baseados em linezolida podem efetivamente tratar pacientes com tuberculose espinhal pós-operatória multirresistente, mas apresentam taxas mais altas de reações adversas.
Mok <i>et al.</i> (11)	2022	<i>9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea</i>	Ensaio clínico	214	O tratamento de 9 meses com delamanida oral, linezolida, levofloxacina e pirazinamida pode representar uma nova opção de tratamento para participantes com tuberculose multirresistente sensível a fluoroquinolonas.
Conradie <i>et al.</i> (12)	2020	<i>Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis</i>	Ensaio clínico	109	A combinação de bedaquilina, pretomanida e linezolida levou a um resultado favorável 6 meses após o término da terapia em uma alta porcentagem de pacientes com formas de tuberculose altamente resistentes a drogas; alguns efeitos tóxicos associados foram observados.
Conradie <i>et al.</i> (4)	2022	<i>Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis</i>	Ensaio clínico randomizado	181	Um total de 84 a 93% dos participantes em todos os quatro grupos de tratamento com bedaquilina-pretomanida-linezolida tiveram um resultado favorável. A relação risco-benefício geral favoreceu o grupo que recebeu o esquema de três drogas com linezolida na dose de 600 mg por 26 semanas, com menor incidência de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caíque Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Moioili,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

					eventos adversos relatados e menos modificações na dose de linezolida.
--	--	--	--	--	--

Abdelwahab *et al.* executaram um ensaio clínico randomizado a fim de caracterizar a farmacocinética da linezolida em indivíduos com tuberculose resistente a medicamentos, além de avaliar pacientes com coinfeção por HIV. Das 444 amostras colhidas de 124 indivíduos, 116 estavam na dose padrão de 600 mg, enquanto 19 reduziram a dose para 300 mg devido a efeitos adversos. Como resultado, a linezolida teve efeito independentemente da coinfeção por HIV, e a dosagem de 600 mg alcançou a meta de eficácia, tendo, contudo, 56% de probabilidade de exceder a meta de segurança ⁽⁸⁾.

Em relação à substituição de medicamentos para adição de linezolida, Lee *et al.* randomizaram 3 grupos, sendo o primeiro, composto por tratamento tradicional com etambutol, rifampicina, isoniazida e pirazinamida; o segundo, composto pelas mesmas medicações, mas com substituição de etambutol por linezolida por 2 semanas e o terceiro, seguindo a mesma intervenção, porém por 4 semanas. Após o período de acompanhamento, foram observadas culturas negativas em maior quantidade no grupo que utilizou linezolida por 2 semanas, em comparação aos outros grupos, demonstrando um potencial de redução no tempo de tratamento. A ocorrência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos. Nenhum paciente apresentou resistência à linezolida ⁽⁹⁾.

Analisando a substituição da terapia padrão para tuberculose, Mok *et al.* propuseram um tratamento com delamanida, linezolida, levofloxacino e pirazinamida por 9 meses, comparando a um grupo controle que foi submetido à 20-24 meses de terapia padrão. Após 24 meses do início da intervenção, 70% dos pacientes do grupo controle obtiveram sucesso no tratamento, enquanto, no grupo avaliado com o novo tratamento, os valores chegaram a 75% de eficácia. Não houve diferença significativa entre os desfechos de segurança dos dois grupos ⁽¹¹⁾.

Seguindo os novos regimes de tratamento na tuberculose multirresistente, Conradie *et al.* realizaram um ensaio clínico de grupo único, avaliando a eficácia de um regime medicamentoso com bedaquilina 400 mg, uma vez ao dia por 2 semanas, seguido de 200 mg, 3 vezes por semana por 24 semanas; pretomanida 200 mg, uma vez ao dia por 26 semanas; linezolida 1200 mg, uma vez ao dia por até 26 semanas, com ajuste de dose a depender da tolerabilidade. Seis meses após o fim do tratamento, a avaliação revelou desfecho favorável para 90% dos indivíduos. Houve 7 óbitos. Eventos adversos mais comuns foram neuropatia periférica (81%) e mielossupressão (48%), que levaram a reduções de dose ou interrupções do tratamento com linezolida ⁽¹²⁾.

O regime anterior se mostrou altamente eficaz contra a tuberculose, porém a incidência de efeitos colaterais com a dose de 1200 mg de linezolida foi alta. Dessa forma, um ensaio clínico randomizado designou pacientes em quatro grupos com linezolida 1200 mg por 26 semanas, por 9 semanas ou 600 mg por 26 semanas ou 9 semanas. Assim, o grupo com melhor risco benefício foi



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caique Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Muioli,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

tratado com a dose de 600 mg por 26 semanas, com 91% de resultados favoráveis. Mielossupressão ocorreu em 2% dos pacientes, neuropatia periférica, em 24%, e neuropatia óptica ocorreu em 4% apenas no grupo que recebeu a dose de 1200 mg por 26 semanas. Todos os casos foram resolvidos (4).

A tuberculose pode apresentar sítios extrapulmonares, inclusive em localização vertebral, que pode ocorrer no regime pós-operatório de cirurgias espinhais. Qiao *et al.*, dividiram dois grupos, sendo um controle e uma intervenção com linezolida associada ao tratamento medicamentoso comum aos pacientes do estudo (levofloxacino, pirazinamida, tioisonicotinamida, amicacina e salicilato de sódio). A taxa de sucesso no grupo de estudo foi de 88%, comparada a 64% no grupo controle. Também se observou menor intensidade da dor, menor tempo de fusão do enxerto ósseo e maior taxa de absorção do cisto paraespinal. O uso de linezolida foi descontinuado em 15.8% dos pacientes devido a efeitos adversos (10).

CONSIDERAÇÕES

Portanto, o estudo conclui que a adição de linezolida ao tratamento padrão de tuberculose multirresistente é eficaz na redução do tempo de intervenção medicamentosa e, principalmente, na resolução do quadro patológico. Entretanto, deve ser realizada análise cautelosa da dose administrada, visto que a medicação mostrou alta ocorrência de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Rojano B, Caminero JA, Hayek M. Curving Tuberculosis: Current Trends and Future Needs. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):5. doi: 10.5334/aogh.2415. PMID: 30741506; PMCID: PMC7052330.
2. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Apr 27;5(9):a017863. doi: 10.1101/cshperspect.a017863. PMID: 25918181; PMCID: PMC4561400.
3. Dean AS, Tosas Auguet O, Glaziou P, Zignol M, Ismail N, Kasaeva T, Floyd K. 25 years of surveillance of drug-resistant tuberculosis: achievements, challenges, and way forward. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):e191-e196. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00808-2. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248168; PMCID: PMC8893725.
4. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, Samoiloa A, Skornykova S, Tudor E, Variava E, Yablonskiy P, Everitt D, Wills GH, Sun E, Olugbosi M, Egizi E, Li M, Holsta A, Timm J, Bateson A, Crook AM, Fabiane SM, Hunt R, McHugh TD, Tweed CD, Foraida S, Mendel CM, Spigelman M; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430. PMID: 36053506; PMCID: PMC9490302.
5. Silva ME da, Silva WM da, Silva GM da Souza RG de, Santos JA dos, Luz MKS da, Ferreira MDF, Silva TML, Rocha LCP da, Silva CA de O. Manifestações neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura / Neurological manifestations caused by COVID-19: an



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE LINEZOLIDA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE
Diego Fellipe Santos Silva, Caique Pereira de Paiva, Suzana Bertanha, Tagstan Ribeiro Muioli,
Ana Clara Godinho de Freitas, Rosângela Cristina Souza Abdala, Isabella Elias Soares,
Pedro Augusto Balista Canevarolo, Alexandre Teixeira do Amaral, Carollayne Mendonça Rocha

integrative literature review. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(7):52155–52163.
<https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-750>

6. Mendes Karina Dal Sasso, Silveira Renata Cristina de Campos Pereira, Galvão Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*. 2008;17:758-764.

7. Sousa Luís, Marques-Vieira Cristina, Severino Sandy, Antunes Vanessa. Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. *Revista Investigação Enfermagem*. 2017;2:17-26.

8. Abdelwahab MT, Wasserman S, Brust JCM, Dheda K, Wiesner L, Gandhi NR, Warren R. M, Sirgel FA, Meintjes G, Maartens G, Denti P. Linezolid Population Pharmacokinetics in South African Adults with Drug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(12):e0138121. <https://doi.org/10.1128/AAC.01381-21>

9. Lee JK, Lee JY, Kim DK, Yoon HI, Jeong I, Heo EY, Park YS, Jo YS, Lee JH, Park SS, Park JS, Kim J, Lee SM, Joh JS, Lee, CH, Lee J, Choi SM, Park JH, Lee SH, Cho YJ, Yim JJ. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*. 2019;19(1):46–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30480-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30480-8)

10. Qiao J, Yang, L, Feng J, Dai X, Xu F, Xia P. Analysis of efficacy and safety of linezolid-based chemotherapeutic regimens for patients with postoperative multidrug-resistant spinal tuberculosis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2022;118:264–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.020>

11. Mok J, Lee M, Kim DK, Kim JS, Jhun BW, Jo KW, Jeon D, Lee T, Lee JY, Park JS, Lee SH, Kang YA, Lee JK, Kwak N, Ahn JH, Shim TS, Kim SY, Kim S, Kim K, Seok KH. MDR-END investigator. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10362):1522–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01883-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01883-9)

12. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi, E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M, Nix-TB Trial Team Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2020;382(10):893–902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>