

ARTIGO DE REVISÃO

Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

New cephalosporin as an alternative for treatment of infections by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

Bruna Gerardon Batista,¹ Janine de Melo Rauber,¹ Jaíne Stypulsowski Bruschi,¹ Pedro Alves d'Azevedo¹

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em: 10/06/2014

Aceito em: 07/11/2014

bruna_batista@hotmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A incidência de microrganismos multirresistentes aliado ao surgimento de novos mecanismos de resistência bacteriana dificultam o tratamento de infecções. *Staphylococcus aureus* apresentam limitações terapêuticas decorrente de isolados resistentes à meticilina (MRSA). A evolução dos microrganismos em relação à suscetibilidade aos antimicrobianos disponíveis e a rápida disseminação dos mesmos exige a introdução de novas drogas na prática clínica para o controle de infecções. Nos últimos anos, desenvolveu-se um número limitado de novos antimicrobianos, dentre eles estão as cefalosporinas de 5ª geração, ceftarolina e ceftobiprole, que têm se mostrado eficazes contra isolados de MRSA. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura em relação às características e evolução da resistência em *S. aureus*, bem como uso de novos antimicrobianos na prática clínica, caracterizando as principais vantagens e limitações das atuais alternativas terapêuticas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica em base de dados virtuais, utilizando como descritores cefalosporinas, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e terapia combinada. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE e Scielo com trabalhos publicados até o mês de julho de 2014. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 9 artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais para análise. Foram incluídos os artigos que discutiam o emprego de novos antimicrobianos na terapia anti-MRSA, as principais características e as vantagens e limitações das atuais alternativas disponíveis. **Conclusão:** Conclui-se que as cefalosporinas de 5ª geração constituem uma opção terapêutica viável devido aos resultados satisfatórios revelados em diferentes estudos frente ao tratamento de infecções, cabendo a cada hospital, determinar e adaptar na sua prática clínica, o uso das novas opções de tratamento de infecções causadas por MRSA.

DESCRIPTORIOS

Cefalosporinas
Staphylococcus aureus
resistente à meticilina
Terapia Combinada

ABSTRACT

Background and Objectives: The increased incidence of multiresistant microorganisms allied with the emergence of new mechanisms of bacterial resistance has led to treatment-related health care infections. *Staphylococcus aureus* has shown therapeutic limitations due to high prevalence of isolates resistant to methicillin (MRSA). The constant evolution of microorganisms in relation to antimicrobial susceptibility and rapid dissemination requires the introduction of new drugs in clinical practice to control infections caused by multiresistant microorganisms. In recent years, it has developed a limited number of new antimicrobial agents, among them are the 5th generation cephalosporins, ceftobiprole and ceftaroline, which have proven effective against MRSA isolates. The aim of this study was to review the literature about the characteristics and evolution of resistance in *S. aureus*, and about new antimicrobials used in clinical practice, featuring the main advantages and limitations of current treatment options. **Methods:** A literature review was performed in the MEDLINE and Scielo with papers published until the year 2014 survey was grouped according to the thematic focus following: cephalosporins, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, combined modality therapy. **Results:** This study included nine scientific papers published in national and international journals for review. The articles included in this review were selected according to the information that is desired to be obtained, as follows regarding the use of antimicrobials in new anti-MRSA therapy, the main features and the advantages and limitations of current alternatives available. **Conclusion:** It is concluded that cephalosporins 5th generation is a viable therapeutic option due to the satisfactory results reported in different studies to the treatment of infections, with each hospital, determine and adapt in their clinical practice, the use of new options treatment of MRSA infections.

KEYWORDS

Cephalosporins
Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus
Combined Modality Therapy

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é um microrganismo gram-positivo considerado um importante patógeno humano. É componente da microbiota normal e está presente na pele e vestíbulos nasais de aproximadamente um terço da população. *S. aureus* possuem diversos fatores de virulência cuja expressão é determinante para o sucesso de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), além disso, podem apresentar elevada taxa de transmissão, reforçando a sua importância como patógeno oportunista.^{1,2}

O gênero *Staphylococcus* foi responsável por 27 % das IRAS nos Estados Unidos entre os anos de 2009 e 2010.³ A espécie *S. aureus* foi reportada em 16 % das IRAS deste país e a prevalência de MRSA variou de 46 % a 63 %. Rosenthal e colaboradores (2012), em estudo realizado entre 2004 e 2009 em 36 países da América Latina, Ásia, África e Europa pelo *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), registraram entre 71 % e 84 % de resistência à metilina para *S. aureus*.³

Há descrição de diferentes formas de resistência a antimicrobianos para *S. aureus*, sendo que o primeiro relato surgiu na década de 40, com a introdução da penicilina. Esse tipo de resistência é mediado por genes que codificam enzimas chamadas beta-lactamases, responsáveis pela degradação do antimicrobiano. No início da década de 60, a metilina foi introduzida como alternativa terapêutica para os isolados produtores de beta-lactamases, uma vez que essa droga não sofria a ação destas enzimas. No entanto, no ano seguinte, foram encontrados os

primeiros isolados resistentes à metilina (MRSA) e sua prevalência tem sido considerada um grande problema de saúde pública atualmente.⁴

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura as características e evolução da resistência em *S. aureus* e realizar uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos publicados em base de dados virtual quanto ao emprego de novos antimicrobianos na terapia anti-MRSA, evidenciando as principais características, vantagens e limitações das atuais alternativas disponíveis.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica em base de dados virtual, utilizando como descritores "cefalosporinas", "*Staphylococcus aureus* resistente à metilina" e "terapia combinada". A busca foi realizada na base de dados MEDLINE e Scielo com trabalhos publicados em inglês e português até o mês de julho de 2014. Com base nos artigos encontrados, foram selecionados os de maior relevância para o objetivo do estudo, os quais traziam informações com relação ao emprego de novos antimicrobianos para o tratamento de infecções causadas por MRSA, características, vantagens e limitações dessas novas opções terapêuticas. Os textos foram agrupados para análise considerando os principais tópicos de interesse na discussão, onde as publicações não alinhadas ao foco do trabalho foram excluídas da análise (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos artigos analisados.

Título	Autores	Revista	Base/Ano	Metodologia	Novas cefalosporinas para tratamento de infecções por MRSA
Oxazolidinone antibiotics ¹⁵	Diekema DJ et al.	The Lancet	Medline/2001	Caso controle	Linezolida como agente antimicrobiano da classe oxazolidinona, explicando seu mecanismo de ação.
Tratamento de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina na América Latina ¹⁶	Luna CM	Brazilian Journal of Infection Disease	Scielo/2010	Revisão de literatura	Explicação da administração da linezolida, daptomicina e tigeciclina, assim como indicação de tratamento.
Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Therapy: Past, Present, and Future ¹⁷	Rodvold AK et al.	Clinical Infectious Disease	Medline/2014	Revisão de literatura	Efeitos adversos relacionados à linezolida e daptomicina.
Daptomycin: Another Novel Agent for Treating Infections Due to Drug-Resistant Gram-Positive Pathogens ¹⁸	Carpenter CF et al.	Clinical Infectious Diseases	Medline/2004	Descritivo exploratório	Explicação sobre a classe da daptomicina e microrganismos suscetíveis.
Tigecycline: A New Glycylcycline for Treatment of Serious Infections ¹⁹	Noskin GA	Clinical Infectious Diseases	Medline/2005	Descritivo exploratório	Classe da tigeciclina, espectro e mecanismo de ação.
Ceftaroline activity tested against uncommonly isolated Gram-positive pathogens: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2011) ²⁰	Sader HS et al.	International Journal of Antimicrobial Agents	Medline/2014	Coorte	Classe da ceftarolina, mecanismo de ação e formas de administração.
Novel approach utilizing biofilm time-kill curves to assess the bactericidal activity of ceftaroline combinations against biofilm producing methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ²¹	Barber KE et al.	Antimicrobial Agents Chemotherapy	Medline/2014	Coorte	Vantagens da ceftarolina.
Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ²³	Barbour A et al.	International Journal of Antimicrobial Agents	Medline/2009	Descritivo exploratório	Classe da ceftobiprole, mecanismo de ação e forma de administração.
Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> cephalosporin ²⁷	Anderson SD et al.	Annals of Pharmacotherapy	Medline/2008	Revisão de literatura	Principais bactérias suscetíveis à ação do ceftobiprole.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico da resistência em *S. aureus*

Alguns anos após a descoberta da penicilina por Alexandre Fleming (1928), o índice de mortalidade por bacteremia causada por *S. aureus* reduziu de 70 % para 30 %. No entanto, em 1942 foi identificado o primeiro isolado produtor de penicilinase, enzima capaz de inativar o antimicrobiano. A incidência de resistência à penicilina aumentou significativamente após a segunda guerra mundial devido ao uso intenso deste medicamento entre os soldados feridos. Em função desta resistência, a mortalidade causada pelo microrganismo aumentou para 50% em 1954.⁵

Com o desenvolvimento do antimicrobiano metililina (1959) para tratamento dos casos resistentes à penicilina, foi possível reduzir a mortalidade para 30%. Entretanto, em 1961 relatou-se o primeiro isolado de *S. aureus* resistente à metililina (MRSA) e, atualmente, estes isolados MRSA são amplamente disseminados na comunidade e no ambiente hospitalar. Nestes casos, o tratamento de infecções causadas por MRSA fica limitado à administração de outras substâncias como vancomicina, daptomicina, linezolida e tigeciclina, as quais geralmente apresentam custo mais elevado e/ou maior toxicidade.⁶

O mecanismo de resistência à metililina, tão frequente em *S. aureus*, é determinada geneticamente pela presença do gene *mecA* que está inserido em um elemento genético móvel chamado *SCCmec* (cassete cromossômico estafilocócico). O gene *mecA* é responsável pela codificação de proteínas ligadoras de penicilina anômalas – PBP2a (*penicillin binding proteins*), impedindo a atividade deste antimicrobiano que atua na síntese da parede celular da bactéria.⁷

Atualmente, novas opções terapêuticas que apresentam alta afinidade pelas proteínas anômalas (PBP2a) foram desenvolvidas a fim de superar este tipo de resistência. Classificados como cefalosporinas de 5ª geração, os antimicrobianos ceftarolina e ceftobiprole, apresentam atividade anti-MRSA e esta é a principal característica que os diferencia da geração anterior.⁸

A vancomicina é a primeira escolha para o tratamento intravenoso de MRSA, bem como para infecções graves por cocos gram-positivos no caso de pacientes hospitalizados. No entanto, em ensaios clínicos, antimicrobianos lançados mais recentemente, como a daptomicina, linezolida e tigeciclina, não superam a atividade da vancomicina, medicamento desenvolvido e comercializado há mais de 50 anos.⁹

Semelhante à metililina, a vancomicina também age inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Entretanto, o antimicrobiano impede o acoplamento dos polímeros de peptidoglicano e a resistência é mediada por *loci* gênicos, sendo que o mais frequente é o gene *vanA*.¹⁰

Brasetti e colaboradores (2013) descreveram no Japão um isolado de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à vancomicina (VISA). Após esta notificação, este fenótipo foi relatado também em outros locais, como Estados Unidos, Austrália, França, Coreia do Sul, Israel, África do Sul, entre outros países, inclusive o Brasil. A resistência plena do *S. aureus* ao glicopeptídeo (VRSA) foi

descrita primeiramente nos Estados Unidos em 2002 pelo *Centers for Disease Control and Prevention*, sendo que até o momento foram notificados 33 isolados com esta importante resistência, sendo 16 isolados provenientes da Índia, 13 dos Estados Unidos e demais isolados relatados no Irã e Paquistão.^{11,12,29}

Desenvolvimento de novos antimicrobianos ativos contra MRSA

A elevada prevalência de isolados MRSA associada ao aumento na incidência de relatos de falhas com uso de vancomicina evidenciou a necessidade do desenvolvimento de antimicrobianos alternativos para terapia anti-MRSA. No entanto, percebe-se uma carência no lançamento de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica nas últimas décadas.¹³

A dificuldade também está relacionada ao fato de que a indústria tem investido principalmente na identificação de novos representantes de classes já existentes. Desde o ano 2000, apenas três novas classes de antimicrobianos foram introduzidas no mercado para uso em humanos: oxazolidinonas, lipopeptídeos e gliciliclinas. Destaca-se que as cefalosporinas de 5ª geração recentemente lançadas, já mencionadas anteriormente, são representantes de uma mesma classe bastante antiga e, desta maneira, embora efetivas contra isolados de MRSA, não apresentam mecanismo de ação inovador.¹²

Quando uma nova classe de antimicrobiano é introduzida, apresenta efetividade no princípio, mas com o passar do tempo seleciona uma pequena subpopulação bacteriana resistente que infelizmente acaba persistindo e se disseminando. Esta seleção é multifatorial, dependendo de parâmetros como: quantidade de antimicrobiano prescrita e utilizada, frequência de subdose terapêutica, mutações genéticas do microrganismo, entre outros. Inevitavelmente, com a ampliação da resistência à nova classe, o ciclo se reinicia e torna-se novamente necessário o desenvolvimento de novos antimicrobianos ativos.¹⁴

Na sequência, são apresentados os mais recentes antimicrobianos ativos contra MRSA já comercializados e as drogas em desenvolvimento que estão sendo analisadas por meio de ensaios clínicos.

Antimicrobianos anti-MRSA desenvolvidos nas últimas décadas

Como alternativa para o tratamento de infecções por MRSA, outros antimicrobianos não pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos e com atividade contra estes microrganismos foram disponibilizados no início do século XXI, bem como estão sendo amplamente empregados na prática clínica, são eles linezolida, daptomicina e tigeciclina.¹⁵

Linezolida é o primeiro agente antimicrobiano da classe oxazolidinona disponível. São agentes totalmente sintéticos, que exercem ação bacteriostática por meio da inibição da síntese proteica no ribossomo 50S. O mecanismo de ação inovador desse composto significa que a resistência cruzada com outros antimicrobianos é improvável. A linezolida apresenta biodisponibilidade de 100% após administração oral e demonstra excelente

penetração nos tecidos bem perfundidos, incluindo pulmão e partes moles. É indicada para o tratamento da pneumonia por MRSA e em infecções complicadas de pele e partes moles, incluindo as infecções do pé diabético, sem osteomielite concomitante. Os efeitos secundários mais comuns relacionados com a linezolida foram diarreia, náusea, dor de cabeça, e alterações nos testes de função hepática. Hemograma completo deve ser monitorado semanalmente em pacientes recebendo linezolida por mais de 2 semanas pois alguns casos de mielossupressão reversível já foram relatados. A linezolida pode ser administrada por via oral ou intravenosa e a terapia pode ser facilmente trocada entre essas vias de administração, sem ajuste da dose. Além disso, ao contrário da vancomicina, pode ser utilizada sem ajustes posológicos em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Porém o alto custo é a principal desvantagem desta medicação.^{15,16}

Daptomicina é um lipopeptídeo cíclico, que se liga preferencialmente nas membranas dos microrganismos gram-positivos, onde causa a rápida despolarização da membrana e, portanto, morte da célula bacteriana. O efeito bactericida da daptomicina torna esse antimicrobiano útil para o tratamento de infecções por MRSA, principalmente infecções de pele e partes moles, bacteremia e endocardite. Não é eficaz em pneumonias por ser inativada pelo surfactante pulmonar, além disso, é pouco absorvida por via oral e só deve ser administrada por via intravenosa. A toxicidade direta para o músculo impede a sua injeção intramuscular. Daptomicina apresenta alta taxa de ligação proteica (92 %) e excreção predominantemente renal, dessa maneira, é necessário ajuste da dose nos casos de insuficiência renal grave (clearance <30 %). Os principais efeitos adversos são elevação da creatina fosfoquinase (CPK) e miopatia dose-dependente. Como se trata de uma droga com atividade bactericida concentração-dependente, a administração uma vez ao dia irá propiciar mais atividade bactericida e menor chance de toxicidade muscular.^{17,18}

A tigeciclina é um derivado semi-sintético da minociclina e o primeiro agente antimicrobiano licenciado da classe de gliciliciclina. Tem um largo espectro de atividade entre patógenos gram-negativos e gram-positivos, incluindo MRSA. A tigeciclina se liga à subunidade ribossômica 30S, inibindo a síntese de proteínas e, consequentemente, o crescimento bacteriano. A tigeciclina supera os mecanismos da resistência observada com as tetraciclina, como as bombas de efluxo de substâncias específicas e a de proteção ribossômica. Embora esse composto possua excelentes propriedades de distribuição tecidual, inclusive atingindo altas concentrações no cólon e no pulmão, alcança concentrações mais baixas no soro. Está aprovada para o tratamento de infecções de partes moles e intra-abdominais.^{17,19}

Ceftarolina

Ceftarolina, o metabolito ativo da pró-droga fosamil ceftarolina, é uma nova cefalosporina de quinta geração. Assim como outros beta-lactâmicos tem sua atividade nas proteínas de ligação à penicilina (PBP),

inibindo a síntese da parede celular. Trata-se de uma cefalosporina intravenosa usada principalmente para tratamento hospitalar de doentes adultos com infecções bacterianas graves como infecções complicadas da pele e tecidos moles e pneumonia adquirida na comunidade.²⁰

A ceftarolina, em sua farmacologia, apresenta uma vida média de 3 horas e excreção renal, tem apresentado raros efeitos adversos como náuseas e diarreia, é administrado por via endovenosa (600 mg a cada 12 horas). Esta nova droga foi aprovada no início de 2014 no Brasil, pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e já havia sido aprovada nos EUA e Europa em 2010 e 2012 respectivamente. A ceftarolina é caracterizada pela excelente atividade contra bactérias gram-positivas, mas principalmente por se diferenciar dos demais beta-lactâmicos ao apresentar atividade contra MRSA. Com algumas modificações estruturais da molécula de beta-lactâmicos, a ceftarolina apresenta um aumento da afinidade pela PBP2, sendo possível a ligação com essas moléculas. Assim, é possível a atividade antimicrobiana por ligação do beta-lactâmico com a transpeptidase alterada, o que normalmente determinaria resistência bacteriana a esta classe de antimicrobianos.^{20,28}

Em alguns estudos, a ceftarolina demonstrou sinergismo com vancomicina e daptomicina, com novos dados sugerindo que a ceftarolina pode ser mais ativa contra *S. aureus* não suscetível a daptomicina (DNS) e *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA).²¹

Outra vantagem do uso da ceftarolina é que, além de apresentar atividade contra isolados de MRSA, ela ainda pode diminuir a atração entre células de biofilme a materiais protéticos devido a uma alteração na carga da membrana celular. Materiais protéticos como o poliestireno e vidro têm superfícies com cargas ligeiramente negativas. Esta droga parece reduzir a carga da superfície da célula isso pode diminuir potencialmente a atração de microrganismos produtores de biofilme com o respectivo material.²¹

A partir de 2013, agências reguladoras como *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) estabeleceram critérios interpretativos para o uso de ceftarolina em *Staphylococcus* spp. contribuindo na interpretação laboratorial e orientação da terapia clínica para o uso desta nova cefalosporina.²²

Ceftobiprole

A ceftobiprole caracteriza-se como sendo uma cefalosporina hidrossolúvel, podendo ser administrada de forma endovenosa. Seu mecanismo de ação também ocorre pela inibição da proteína ligadora de penicilina (PBP), destacando a PBP2a, responsável pela resistência dos *S. aureus* a meticilina.²³

Fatores relacionados à farmacocinética revelam que a ceftobiprole tem sua taxa de ligação proteica em 16%, sendo independente da concentração do fármaco, que se liga preferencialmente com albumina e alfa1-glicoproteína ácida. Para a metabolização de aproximadamente 51% da droga, o organismo necessita de 24 horas e a inibição da droga ocorre apenas em concentrações supra terapêuticas.²⁴

A administração da droga em pacientes com insuficiência renal necessita de ajustes nas doses, visto que há eliminação de 89% da molécula inalterada pela urina.²⁵

O pico da concentração do fármaco no organismo ocorre ao fim da infusão, tendo uma meia vida de aproximadamente 3 à 4 horas.²⁶

A ação bactericida é baseada na concentração-dependente, onde quanto mais tempo a concentração do fármaco no organismo estiver acima da MIC, mais eficaz ela será. Em busca do que se foi expresso, estudos foram realizados, tendo resultados variados, onde pôde ser observado como dose ideal 750mg a cada 12 horas, sendo essa dose infundida a cada 30 minutos, doses de 500mg a cada 12 horas, sendo administrada de 1 em 1 hora, para infecções de pele e tecidos moles e de 500mg a cada 8 horas, com administração de 2 em 2 horas para pacientes com quadro clínico de pneumonia.²⁴

Identificações de sinergismo com outras drogas não foram observadas *in vitro* e estudos realizados na América do Norte, América Latina e Europa, encontraram uma susceptibilidade para o ceftobiprole de 100% nos isolados utilizadas, o que compete vantagens em relação à potência, espectro de atividade e estabilidade do fármaco frente a beta-lactamases.²⁷

Estudos clínicos fase III foram realizados, onde pacientes apresentando quadro clínico de pneumonia comunitária, pneumonia nosocomial, infecções de pele e partes moles foram tratados com ceftobiprole. A opção terapêutica em questão, não demonstrou inferioridade em comparação com a vancomicina e vancomicina combinado com ceftazidima.²⁶

Os efeitos adversos encontrados na utilização do ceftobiprole não foram considerados graves e são cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia e disgeusia, sendo que o uso desse antimicrobiano ainda não é liberado em muitos países. O Canadá é um representante dos países onde a droga é usada clinicamente desde 2008 para o tratamento de infecções graves de pele e tecidos, na Europa, apenas em 2013 foi liberado o uso de ceftobiprole para tratamento de pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar.²³

Além de infecções causadas por MRSA, essa cefalosporina de 5ª geração, é eficaz no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas e outras bactérias Gram positivas multirresistentes, como exemplo, podemos citar o *Enterococcus* sp. e o *Streptococcus pneumoniae*.²⁷

Apesar da vancomicina ainda ser considerada o "padrão ouro" para a terapia parenteral para o tratamento de infecções graves por MRSA, as cefalosporinas de 5ª geração citadas constituem uma opção terapêutica viável devido aos resultados satisfatórios revelados em diferentes estudos frente ao tratamento de infecções.

Por mais que resistências de MRSA quanto às novas cefalosporinas não tenham sido detectadas, a constante fiscalização do desenvolvimento da mesma necessita ser levada em consideração.

Por fim, cabe a cada hospital, determinar e adaptar na sua prática clínica, o uso das novas opções de tratamento de infecções causadas por MRSA. Para isso,

equipes que trabalham no combate a IRAS devem ser criadas e estar em constante atualização.

REFERÊNCIAS

1. Willems RJ, Hanage WP, Bessen DE, et al. Population biology of Gram-positive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews* 2011; (35)5: 872-900. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00284.
2. Massey RC, Horsburgh MJ, Lina G, et al. The evolution and maintenance of virulence in *Staphylococcus aureus*: a role for host-to-host transmission? *Nature Reviews Microbiology* 2006; (4)12: 953. doi: 10.1038/nrmicro1551.
3. Sievert DMP, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2013; (34)1: 1-14. doi: 10.1086/668770.
4. Uekotter A, Peters G, Becker K. Is there any rationale for treatment of *Staphylococcus aureus* infections with antimicrobials that are determined to be ineffective *in vitro*? *Clinical Microbiology Infection* 2011; (17)8: 1142-1147. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03549.
5. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The New England Journal of Medicine* 1989; (320): 1188-1196. http://doi: 10.1056/NEJM198905043201806.
6. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2011; (66)4: 17–21. doi: 10.1093/jac/dkr073.
7. Chambers HF. Methicillin-Resistant Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews* 1988; 173-186.
8. File TM, Wilcox M H, Stein GE. Summary of Ceftaroline Fosamil Clinical Trial Studies and Clinical Safety. *Clinical Infectious Diseases* 2012; (55)3: 173-180. doi: 10.1093/cid/cis559.
9. Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; (375)9725: 1557-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61999-1.
10. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clinical Infectious Diseases* 2006; (42)1: 5-12. doi: 10.1086/491709.
11. Askari E. VanA-positive vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Systematic search and review of reported cases. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2013; (21)2: 91-93. doi: 10.1097/IPC.0b013e31826e8199.
12. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial* 2013; (12)22: 1476-0711. doi: 10.1186/1476-0711-12-22.
13. Bush K. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Current Opinion in Pharmacology* 2012; (12)5: 527-534. doi: 10.1016/j.coph.2012.06.003.
14. Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nat Rev Micro* 2003; (1): 65-70. doi: 10.1038/nrmicro727.
15. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *The Lancet* 2001; (358)9297: 1975-1982. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06964-1.
16. Rodvold AK, McConeghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

- aureus* Therapy: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Disease* 2014; (58)1: 20-7. doi: 10.1093/cid/cit614.
17. Luna CM. Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. *Brazilian Journal of Infection Disease* 2010; (14)2. doi: 10.1590/S1413-86702010000800007.
 18. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another Novel Agent for Treating Infections Due to Drug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Clinical Infectious Diseases* 2004; (38)7: 994-1000. doi: 10.1086/383472.
 19. Noskin GA. Tigecycline: A New Glycylcycline for Treatment of Serious Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; (41)5: 303-314. doi: 10.1086/431672.
 20. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, et al. Ceftaroline activity tested against uncommonly isolated Gram-positive pathogens: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2011). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; (43): 284-286. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.004.
 21. Barber KE, Werth BJ, McRoberts JP, et al. Novel approach utilizing biofilm time-kill curves to assess the bactericidal activity of ceftaroline combinations against biofilm producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2014; (58): 2989-2992. doi: 10.1128/AAC.02764-13.
 22. Koeth LM, Matuschek E, Kahlmeter G, et al. Development of EUCAST zone diameter breakpoints and quality control range for *Staphylococcus aureus* with ceftaroline 5- μ g disk. *European Journal of Clinical Microbiology of Infectious Disease* 2014; (4). doi: 10.1111/1469-0691.12373.
 23. Barbour A, Schmidt S, Rand KH, et al. Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; (34)1: 1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.012.
 24. Mimica MJ. Ceftobiprole: uma nova cefalosporina com ação contra *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* 2011; (56)2: 107-11.
 25. Dauner DG, Nelson RE, Taketa DC. Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; (67)12. doi: 10.2146/ajhp090285.
 26. Johnson & Johnson. Ceftobiprole Medocaril: BAL5788, JNJ 30982081, JNJ30982081, RO 65-5788, RO 655788. *Drugs R D Journal* 2006; (7)5: 305-311.
 27. Anderson SD, Gums JG. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Annals of Pharmacotherapy* 2008; (42)6: 806-816. doi: 10.1345/aph.1L016.
 28. Garcia MM. Ceftarolina y ceftobiprol , nuevas cefalosporinas Ceftaroline and ceftobiprol as new cephalosporines. *Revista Cubana de Farmácia* 2011; (45): 318-320.
 29. CDC- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin, United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; (51)26: 565-567.