

Ceftobiprole: uma nova cefalosporina com ação contra *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina

Ceftobiprole: a new cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Marcelo Jenne Mimica¹

Resumo

O ceftobiprole é uma nova cefalosporina, com ótima ação contra *Staphylococcus aureus*, incluindo as cepas resistentes à oxacilina (MRSA), além de outros Gram-positivos, Gram-negativos, e também anaeróbios. Apesar de ainda não disponível na prática clínica, poderá ser uma grande opção para o tratamento das infecções nosocomiais.

Descritores: Cefalosporinas, *Staphylococcus aureus*; Resistência à meticilina

Abstract

Ceftobiprole is a new cephalosporin with activity against *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant isolates, in addition to other Gram-positive, Gram-negative, and anaerobes. Although not yet available in clinical setting, it is a promising new agent for the treatment of nosocomial infections.

Key words: Cephalosporins, *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance

Introdução

Os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), desde seu surgimento na década de 60 do século passado, têm representado um importante problema no tratamento das infecções relacionadas aos cuidados de saúde. Nos últimos anos esse panorama

se complicou ainda mais, com a emergência de novos clones de MRSA, tanto nos hospitais como também na comunidade.

A resistência do *S. aureus* à oxacilina ocorre através da produção de uma proteína ligadora de penicilina (PBP) anômala, a PBP2a, ou PBP2'. A produção desta PBP mutante é codificada por um gene cromossômico denominado *mecA*. Este faz parte de uma ilha genômica de resistência, o staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)¹⁻³. Conforme a sequência de algumas regiões específicas do cassete, os SCC*mec* podem ser classificados em vários tipos, tendo sido descritos, até o momento, um total de oito⁴. Os mais comuns são os tipos I, II, III e IV. Os três primeiros são cassetes mais extensos, contendo outros genes de resistência, contra antimicrobianos não beta-lactâmicos. Já os do tipo IV são mais curtos, incluindo número limitado de genes que codificam resistência. Enquanto os *S. aureus* com SCC*mec* dos tipos I a III estão associados principalmente aos cuidados de saúde (HCA-MRSA), os com o tipo IV são encontrados nos novos clones de MRSA associados à comunidade (CA-MRSA)⁵⁻⁷. Um dos clones de tipo IV mais frequentes, que tem sido isolado em diversos países do mundo, mas sobretudo nos EUA, é o chamado USA300, com grande impacto clínico e epidemiológico. As cepas deste clone comumente são produtoras de um fator de virulência denominado leucocidina de Panton-Valentine, que é um importante marcador de patogenicidade^{5,6}. É importante lembrar que, recentemente, esses novos clones do tipo IV têm também sido amplamente descritos como causa de infecção relacionada aos serviços de saúde, inclusive em nosso meio⁸⁻¹⁰.

Com a escalada dos MRSA, as opções terapêuticas são cada vez menos numerosas. Sobre os CA-MRSA, no início geralmente resistentes apenas aos beta-lactâmicos e eritromicina, a clindamicina tem sido uma boa opção. No entanto os crescentes relatos de resistência entre os *S. aureus* com SCC*mec* do tipo IV têm posto em dúvida sua indicação universal. A associação sulfametoxazol-trimetoprim, que mantém atividade *in vitro* contra a maioria dessas cepas, não

1. Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Pediatria e Puericultura

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Pediatria e Puericultura. Setor de Infectologia Pediátrica

Endereço para correspondência: Marcelo Jenne Mimica. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Pediatria. Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: mjmimica@hotmail.com

Conflitos de interesse: Nenhum a declarar

tem seu uso em casos graves garantido de forma conclusiva por estudos clínicos randomizados¹¹ Para os HCA-MRSA, que em geral são multirresistentes, a principal opção terapêutica tem sido a vancomicina. Apesar de largamente utilizada nas últimas décadas, sua eficácia clínica tem sido colocada em dúvida após a descrição de resistência e da possibilidade do “MIC creep”, fenômeno de aumento paulatino das concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos *S. aureus* à vancomicina, em cepas sensíveis pelos critérios atuais do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), e que está associado a menor resposta terapêutica¹².

Novas opções de tratamento não só para os *S. aureus*, mas também para outros cocos Gram-positivos multirresistentes, como os enterococos e o pneumococo, têm surgido nos últimos anos. Entre elas, a linezolida, antimicrobiano da classe das oxazolidinonas; daptomicina, que é um lipopeptídeo cíclico; tigeciclina, da classe das gliciliclinas e com amplo espectro, que inclui também Gram-negativos, com exceção de *Pseudomonas*, *Providencia* e *Proteus*, e anaeróbios; telavancina, dalbavancina e oritavancina, novos lipoglicopeptídeos; entre outros¹³.

O ceftobiprole é uma nova cefalosporina de amplo espectro com alta afinidade pela PBP2a e PBP2x, responsáveis por resistência a beta-lactâmicos em *S. aureus* e pneumococo, respectivamente, e pelas PBPs encontradas em Gram-negativos¹⁴, sendo, apesar de ainda indisponível em nosso meio, bastante promissora como mais uma opção no arsenal terapêutico para as infecções por bactérias multirresistentes^{14,15}.

Química e mecanismo de ação

A droga é administrada como ceftobiprole medocaril, uma pró-droga hidrossolúvel que permite a administração endovenosa. Logo após a administração, esta forma é rapidamente convertida em ceftobiprole^{16,17}. A ação antimicrobiana do fármaco ocorre através da inibição das PBPs. Como já comentado, entre as PBPs pelas quais o ceftobiprole tem afinidade estão a PBP2a, responsável pela resistência à beta-lactâmicos no gênero *Staphylococcus* e a PBPx, relacionada à resistência à mesma classe de antimicrobianos no gênero *Streptococcus*. Além disso, o ceftobiprole se liga às PBP2 e PBP3 na *Escherichia coli*; várias PBPs em *Enterococcus faecalis*; PBP1a-b, PBP2, PBP3 e PBP4 em *Pseudomonas aeruginosa*. Assim como a ceftazidima, o ceftobiprole não se liga às PBP5 e 6 nesta última bactéria¹⁸⁻²⁰.

Farmacocinética

A ligação protéica do fármaco é cerca de 16%, e

parece ser independente da concentração da droga, sendo preferencialmente ligado a albumina e alfa1-glicoproteína ácida. Aproximadamente 51% da droga é metabolizada em 24 horas pelo fígado. O citocromo P-450 não é induzido nem utiliza o ceftobiprole como substrato. A inibição ocorre apenas em concentrações supratrapêuticas. Até 89% da dose é encontrada na urina, após eliminação renal da molécula inalterada. É necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal, de acordo com o clearance de creatinina. Apesar da droga ser dialisável, não há evidências para recomendação de dose específica em pacientes com insuficiência renal em diálise^{18,21,22}.

O ceftobiprole demonstra farmacocinética linear, sendo que o pico de concentração ocorre no fim da infusão²¹. A eliminação é bifásica, decorrente da fase de distribuição inicial rápida e da fase de eliminação terminal lenta. O volume de distribuição gira em torno de 18-19 L, e a meia vida é de aproximadamente três horas. A infusão prolongada também foi avaliada por um estudo¹¹, que comparou a infusão de 750 mg em 30 minutos com a infusão de 500 mg em 60 minutos. As médias do pico de concentração e da área sob a curva foram maiores no caso da infusão de 750 mg. Por outro lado, o tempo acima da concentração inibitória mínima (parâmetro importante para todos os beta-lactâmicos) foi semelhante, colocando como mais vantajoso o uso da dose inferior.

Farmacodinâmica

O fármaco tem ação bactericida concentração-independente, sendo o tempo com concentração acima da CIM o preditor farmacodinâmico de eficácia mais importante²³. A porcentagem desse tempo necessária varia de cerca de 15% para *S. aureus* até quase 60% no caso de Gram-negativos, principalmente *P. aeruginosa*. Para avaliar a dose necessária, baseada nesses parâmetros farmacodinâmicos, dois estudos utilizaram simulação de Monte Carlo^{24,25}. O primeiro encontrou como ideal doses de 750 mg a cada 12 horas, infundidas em 30 minutos. Já a segunda simulação determinou a dose de 500 mg a cada 12 horas, em uma hora, como recomendável para os estudos clínicos de infecções de pele e partes moles, e de 500 mg a cada oito horas, em duas horas, para os estudos envolvendo pacientes com pneumonia nosocomial.

Quanto a possível sinergismo *in vitro* com outras drogas, não foi observado para MRSA nem com tobramicina, tampouco com vancomicina²⁶. Há descrição de potencial sinergismo com gentamicina ou estreptomomicina para *E. faecalis* resistente à vancomicina²⁷, e também ocasionalmente e de forma limitada com levofloxacina, ciprofloxacina, tobramicina e amicacina para *P. aeruginosa*²⁸.

Atividade antimicrobiana e resistência bacteriana

A atividade antimicrobiana *in vitro* do ceftobiprole contra diferentes espécies bacterianas foi testada em alguns estudos. Em um deles, que incluiu cepas de mais de 60 centros na América do Norte, América Latina e Europa, 40675 isolados foram testados através de microdiluição em caldo²⁹. Todas as cepas de *S. aureus* foram inibidas por uma concentração ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$. A CIM_{90} foi de 2 $\mu\text{g/mL}$ contra os MRSA. A atividade também foi muito boa contra *E. faecalis*, com CIM_{90} também de 2 $\mu\text{g/mL}$, mas não contra *E. faecium* ($\text{CIM}_{90} > 8$ $\mu\text{g/mL}$). Com relação aos pneumococos as CIM_{90} foram de 0,25 e 0,5 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente contra todas as cepas e contra as cepas resistentes à penicilina. Contra *E. coli* a CIM_{90} foi $\leq 0,12$ $\mu\text{g/mL}$ e contra *Klebsiella* ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$. Contra as cepas produtoras de beta-lactamases de espectro estendido a atividade não foi boa, conforme esperado. Para *Pseudomonas* a CIM_{90} também foi de ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$. Já para *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas maltophilia* o ceftobiprole mostrou-se relativamente inativo ($\text{CIM}_{90} > 8$ $\mu\text{g/mL}$). Outros estudos com cepas européias e do Oriente Médio encontraram resultados semelhantes^{20,30}. Finalmente, houve relato de também boa atividade para anaeróbios, sobretudo nos Gram-positivos³¹.

Esses dados mostram que o ceftobiprole tem vantagens em relação à potência, espectro de atividade e estabilidade frente a beta-lactamases quando comparado a outros beta-lactâmicos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira e quarta geração.

Quanto ao surgimento de resistência, alguns estudos *in vitro* mostraram que o potencial para tal parece ser baixo. Heller et al³² estudaram três cepas de MRSA, após 50 passagens em meio contendo ceftobiprole, e obtiveram uma CIM de apenas 32 $\mu\text{g/mL}$ ³². Outros autores estudaram 10 cepas de *S. aureus* e encontraram, também após 50 passagens em meio com ceftobiprole, uma CIM máxima de apenas 8 $\mu\text{g/mL}$, sendo que essa CIM foi observada em apenas uma das cepas³³. Por outro lado, Banerjee et al. relataram a seleção *in vitro* de uma cepa de MRSA resistente a ceftobiprole³⁴. Em estudo recente, Rossolini et al³⁰ avaliaram a susceptibilidade *in vitro* ao ceftobiprole em Gram-positivos, e apenas um entre quase duas mil cepas de *S. aureus* foi resistente ao ceftobiprole. Evidentemente, somente o uso clínico nos dará respostas mais adequadas sobre o verdadeiro potencial para resistência.

Estudos clínicos

Estudos clínicos fase III foram realizados incluindo pacientes com pneumonia comunitária, pneumonia nosocomial e infecções de pele e partes moles. Esses

estudos mostraram não-inferioridade do ceftobiprole quando comparado a vancomicina ou vancomicina com ceftazidima, no caso de infecções de pele e partes moles, e a ceftazidima com linezolida ou ceftriaxone com ou sem linezolida, no caso, respectivamente, de pneumonia nosocomial e pneumonia comunitária. Quanto aos efeitos adversos, na maioria dos estudos os mais comuns foram: cefaléia, náuseas, vômitos, diarreia e disgeusia³⁵⁻³⁸.

O ceftobiprole foi desenvolvido pela Basilea Pharmaceutica, depois seus direitos foram comprados pela Johnson & Johnson, e finalmente estão sendo adquiridos pela Basilea. O antimicrobiano ainda não está liberado para uso clínico na maioria dos países. Até início de 2011 não havia sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nem pelo European Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), devido a problemas metodológicos encontrados nos estudos clínicos. Os órgãos recomendaram novos estudos antes que a aprovação fosse submetida novamente³⁹.

Outras novas opções terapêuticas

Algumas outras novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas multirresistentes incluem a linezolida⁴⁰, da classe das oxazolidinonas; lipoglicopeptídeos^{41,42} como a telavancina, a dalbavancina e a oritavancina; a quinupristina-dalfopristina¹³, associação de drogas pertencentes à classe das estreptograminas; a daptomicina⁴³, que é um lipopeptídeo cíclico; e a tigeciclina⁴⁴, uma glicilciclina. Além disso, há a ceftarolina⁴⁵, também uma nova cefalosporina com ação contra MRSA, e que recentemente foi liberada pelo Food and Drug Administration (FDA).

Conclusões

Apesar de ainda serem necessários dados conclusivos de estudos clínicos em andamento, o ceftobiprole parece uma droga extremamente promissora. Seu espectro amplo contra Gram-negativos e contra alguns anaeróbios, além da atividade contra Gram-positivos multirresistentes, incluindo MRSA, faz deste antimicrobiano uma excelente potencial opção empírica, e em monoterapia, sobretudo para infecções nosocomiais.

Referências Bibliográficas

1. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest. 2003;111:1265-73.
2. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2006;12(Supl. 1):3-8.
3. Mimica MJ, Mendes CMF. Diagnóstico laboratorial da resistên-

- cia à oxacilina em *Staphylococcus aureus*. J Bras Patol Med Lab. 2007;43:399-406.
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53:531-40.
 - Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2003; 290:2976-84.
 - Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three communities. N Engl J Med. 2005; 352:1436-44.
 - Coombs GW, Pearson JC, O'Brien FG, Murray RJ, Grubb WB, Christiansen KJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones, Western Australia. Emerg Infect Dis. 2006; 12:241-7.
 - Trindade PA, Pacheco RL, Costa SF, Rossi F, Barone AA, Marmizuka EM, et al. Prevalence of SCC*mec* type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2005; 43:3435-7.
 - Mimica MJ, Berezin EN, Carvalho RB. Healthcare associated PVL negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCC*mec* type IV. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:934.
 - Mimica MJ, Berezin EN, Damaceno N, Carvalho RB. SCC*mec* Type IV, PVL-Negative, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Cystic Fibrosis Patients from Brazil. Curr Microbiol. 2011;62:388-90.
 - Hyun DY, Mason EO, Forbes A, Kaplan SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:57-9.
 - Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 2010; 23:99-139.
 - Barton E, MacGowan A. Future treatment options for Gram-positive infections—looking ahead. Clin Microbiol Infect. 2009; 15(Suppl 6):17-25.
 - Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. Infect Dis Clin N Am. 2009;23:983-96.
 - Dauner DG, Nelson RE, Taketa DC. Ceftobiprole: a novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Health-Syst Pharm. 2010;67:983-93.
 - Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MG, Then RL. In vitro and in vivo properties of Ro 63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:825-36.
 - Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. Clin Pharmacokinet. 2009; 47:21-33.
 - Noel GJ. Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2007;13(suppl. 2):25-9.
 - Davies TA, Page MG, Shang W, Andrew T, Kania M, Bush K. Binding of ceftobiprole and comparators to penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:2621-4.
 - Pillar CM, Aranza MK, Shah D, Sahn DF. In vitro activity profile of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin, against recent Gram-positive and Gram-negative isolates of European origin. J Antimicrob Chemother. 2008;61:595-602.
 - Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Man A, Nashed N, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:2570-5.
 - Schmitt-Hoffmann A, Nyman L, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Nashed N, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:2576-80.
 - Andes D, Craig W. In vivo pharmacodynamics of RO 63-9141 against multiple bacterial pathogens. In: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 2000.
 - Mouton JW, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC. Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:1713-8.
 - Lodise TP Jr, Pypstra R, Kahn JB, Murthy BP, Kimko HC, Bush K et al. Probability of target attainment for ceftobiprole as derived from a population pharmacokinetic analysis of 150 subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:2378-87.
 - Hilliard JJ, Foleno B, Wira E, Melton J, Flamm RK, Bush K. Effects of ceftobiprole and vancomycin combinations in vitro and in vivo against *Staphylococcus aureus*. In: 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy/Infectious Diseases Society. 46th Annual Meeting, Washington, DC; 2008.
 - Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including beta-lactamase-producing and vancomycin-resistant isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:2043-7
 - Kresken M, Heep M. In vitro activity of ceftobiprole in combination with ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, and tobramycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. In: 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA; 2005.
 - Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2005-2006). Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; 61:86-95.
 - Rossolini GM, Dryden MS, Kozlov RS, Quintana A, Flamm RK, Läufer JM, et al. Comparative activity of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative isolates from Europe and the Middle East: the CLASS study. J Antimicrob Chemother. 2011; 66:151-9.
 - Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activity of ceftobiprole against aerobic and anaerobic strains isolated from diabetic foot infections. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50:3959-62.
 - Heller S, Marrer E, Page MGP, Shapiro S, Thenoz L. Development of endogenous resistance by staphylococci to BAL9141 and comparators. [Abstract P675]. Clin Microbiol Infect. 2004; 10(Suppl. 3):163.
 - Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Anti-staphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:4210-9.
 - Banerjee R, Gretes M, Basuino L, Strynadka N, Chambers HF. In vitro selection and characterization of ceftobiprole-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:2089-96.
 - Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52:37-44.
 - Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized,

- double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis. 2008; 46:647-55.
37. Noel GJ, Strauss RS, Shah A. Ceftobiprole versus ceftazidime combined with linezolid for treatment of patients with nosocomial pneumonia. In: 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 46th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Washington, DC; 2008.
38. Nicholson SC, Strauss RS, Michiels B. Efficacy of ceftobiprole compared to ceftriaxone ± linezolid for treatment of subjects hospitalized with community-acquired pneumonia. In: International Conference of the American Thoracic Society. Toronto, Canada; 2008.
39. Basilea Pharmaceutica. Basilea reports 2010 financial results. [on line] Access 16 Feb 2011] Available from: www.basilea.com/News-and-Media/?page=1
40. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010;38:1802-8.
41. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Telavancin: a novel lipoglycopeptide. Clin Infect Dis. 2009;49:1908-14.
42. Zhanell GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagacé-Wiens PR, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. Drugs. 2010;70:859-86.
43. Eisenstein BI, Oleson FB Jr, Baltz RH. Daptomycin: from the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. Clin Infect Dis. 2010; 50 (Suppl 1):S10-5.
44. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. Clin Infect Dis. 2006;43:518-24.
45. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2011;52:1156-63.
-

Artigo recebido: 22/02/2011

Artigo aprovado: 28/06/2011