

Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis*

Microbial multi-resistance and available therapeutic options

Geisiany Maria de Queiroz¹, Lucélia Magalhães da Silva¹, Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro², Hérica Regina Nunes Salgado²

*Recebido do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Araraquara, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Devido ao uso irracional de antimicrobianos e a administração empírica, vários problemas de resistência microbiana surgiram como um novo desafio para a terapêutica, causando elevados índices de mortalidade. Dentre os grupos de micro-organismos relacionados a infecções resistentes destacam-se: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, *Enterococcus* sp resistentes a diferentes classes de antimicrobianos, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos e ainda as enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro ampliado (ESBL). O objetivo deste estudo foi rever na literatura científica a abordagem do surgimento de micro-organismos multirresistentes e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil.

CONTEÚDO: Novos antimicrobianos são lançados no mercado com o intuito de alcançar tratamento efetivo para infecções causadas por micro-organismos resistentes. Para abordar os mecanismos de resistência mais comuns, das novas opções terapêuticas disponíveis no Brasil e das novas diretrizes de uso desses fármacos.

CONCLUSÃO: Enquanto o uso dos medicamentos antimicrobianos continuarem sendo de modo irresponsável e não for cumprida a legislação para seu uso, os novos fármacos serão eficazes apenas temporariamente, fazendo constante o problema da multirresistência microbiana.

Descritores: Enterobactérias, Gram-positivos, Gram-negativos, Multirresistência, Novos agentes antimicrobianos.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Due to antibiotics irrational use and the empiric administration, many microbial resistance problems become a new therapeutic challenge, causing elevated mortality rates. Among the microorganisms groups related with resistant infections are: methicillin-resistant and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, multi-resistant *Enterococcus* sp, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* and extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL). The aim of this work was carry out a review of scientific literature in order to discuss the emergence of multidrug-resistant microorganisms and the therapeutic options available in Brazil.

CONTENTS: New antimicrobials are launched in order to achieve effective treatment for resistant microorganisms infections. To discuss the most common resistance mechanisms, new therapeutic options available in Brazil and new guidelines for the use of these drugs.

CONCLUSION: While the use of antimicrobial drugs to keep so irresponsible and the law for its use not met, the new drugs will be effective only temporarily, keeping constant the microbial multi-resistance problem.

Keywords: Enterobacteriaceae, Gram-positives, Gram-negatives, Multi-resistant microorganisms, New antibiotics agents.

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos beneficiam a história da medicina revolucionando o tratamento de doenças infecciosas. O desenvolvimento de novos antimicrobianos é complicado e trabalhoso envolvendo diferentes aspectos, pois além de exigir anos de pesquisas é extremamente dispendioso para as indústrias, o que leva conseqüentemente a um restrito acesso à população em geral, pelo fato de esses novos produtos chegarem ao mercado com altos custos, causando muitas vezes uma inadequada aplicação onde a problemática do surgimento de isolados resistentes deixa de ser solucionada¹⁻³.

Micro-organismos multirresistentes são aqueles resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos⁴. Esses isolados surgem devido a diferentes fatores, sendo que o principal deles está na utilização empírica e inadequada por parte da população⁵⁻⁸. Até 2009 os antimicrobianos eram vendidos livremente no Brasil, sem a necessidade de receita médica, levando ao problema da automedicação. Porém, o aumento do seu consumo

1. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Araraquara, SP, Brasil

2. Docente do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Araraquara, SP, Brasil

Apresentado em 10 de maio de 2011

Aceito para publicação em 05 de dezembro de 2011

Fontes de fomento: PADCF, CNPq, CAPES e FAPESP.

Endereço para correspondência:

Hérica Regina Nunes Salgado

Rodovia Araraquara-Jaú, Km 1

14801-902, Araraquara, SP.

Fone: +55 (16) 3301-6967 - Fax: +55 (16) 3301-6900

E-mail: salgadoh@fcfar.unesp.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

não está relacionado somente ao uso na terapêutica, mas também em outros setores como na agricultura que emprega antimicrobianos na ração animal. Além do fato de o mundo globalizado, no qual se vive, também contribuir diretamente para a disseminação de micro-organismos multirresistentes⁸.

A incidência de isolados cada vez mais resistentes aos antimicrobianos disponíveis na terapêutica atual vem crescendo tanto no meio hospitalar como no comunitário^{3,6-9}. As infecções causadas por esses micro-organismos, principalmente nos casos em que ocorrem em pacientes críticos, fazem com que a terapêutica não obtenha êxito, prolongando as internações hospitalares e aumentando a mortalidade^{8,10}.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura científica com a finalidade de abordar a questão do surgimento de micro-organismos multirresistentes e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil para combater esse sério problema de saúde pública, além de atentar para a necessidade do uso racional de antimicrobianos.

Foram utilizados dados disponíveis nos bancos eletrônicos para as seguintes palavras-chave: multirresistência, *multidrug-resistant*, Gram-positivos, Gram-negativos, novos agentes antimicrobianos.

MULTIRRESISTÊNCIA

Os micro-organismos multirresistentes envolvidos em sérios casos de infecção são os mais variados quanto a suas fisiopatologias, sendo os de maior incidência destacados a seguir:

Isolados de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina são denominados *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Esta resistência ocorre devido a alterações genéticas que reduzem a ação de antimicrobianos β -lactâmicos. Apesar deste micro-organismo ser comumente considerado um patógeno nosocomial onde a internação por longo período sempre foi fator determinante para o surgimento desta infecção, atualmente são encontrados causando infecções graves também na comunidade, sobretudo nos casos onde exista uma doença de base grave, como diabetes ou ainda, devido ao uso descontrolado de antimicrobianos¹¹⁻¹⁷.

Os isolados de *Staphylococcus aureus* com reduzida sensibilidade à vancomicina se dividem em cepas com resistência intermediária à vancomicina conhecidas como *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) e que apresentam resistência à vancomicina denominados *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* (VRSA). A concentração inibitória mínima (CIM) definida pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), atual *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) é entre 8 e 16 mg/L para o VISA e de ≥ 32 mg/L para o VRSA, estes micro-organismos estão envolvidos em casos de infecções relatados em todo o mundo onde os pacientes foram tratados com vancomicina por períodos prolongados¹⁸⁻²¹.

As enterobactérias produtoras de enzimas hidrolíticas capazes de inativar antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos são denominadas *Extended-spectrum β -lactamase-producing* (ESBL). Inúmeros estudos têm identificado este que é considerado um dos mecanismos mais importantes de resistência bacteriana em Gram-negativos em todo o mundo. A alta prevalência em vários representantes da família de *Enterobacteriaceae*, particularmente em *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, tanto no ambiente

hospitalar quanto na comunidade, vem causando graves problemas de saúde pública²²⁻²⁴. Existem também achados de ESBL em bactérias Gram-negativas não fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*²⁵. Este aumento de resistência em bactérias Gram-negativas se explica principalmente pela presença de genes móveis em plasmídeos que se disseminam facilmente e ao uso empírico de antimicrobianos^{24,26,27-30}.

Vários estudos relatam acentuada redução de sensibilidade de isolados de *P. aeruginosa*, principalmente em relação a antimicrobianos que foram desenvolvidos na tentativa de combater micro-organismos resistentes e que são considerados de maior espectro de ação como os carbapenêmicos e as cefalosporinas^{31,32}. Outro fator preocupante é que a incidência de isolados desta espécie, apresentando resistência cruzada devido à presença de diferentes mecanismos que reduzem a sensibilidade aos antimicrobianos, aumenta a cada ano, destacando-se ambientes hospitalares, onde a pressão seletiva causada pela utilização de antimicrobianos inadequados contribui diretamente para que ocorram falhas terapêuticas e elevadas taxas de mortalidade³³⁻³⁵.

Sucessivas pesquisas vêm mostrando resistência mundialmente crescente entre isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii*, inclusive frente a antimicrobianos de amplo espectro^{36,37}. Este crescente aumento deve-se, principalmente ao uso de antimicrobianos em hospitais, o que consequentemente restringe as opções de tratamento para infecções causadas por este micro-organismo³⁸⁻⁴⁰. O problema é agravado ainda pelo fato deste micro-organismo sobreviver em diferentes superfícies e objetos inanimados por longo tempo, além da sua alta capacidade de resistir aos desinfetantes disponíveis, facilitando a disseminação cruzada entre pacientes³⁷.

Os carbapenêmicos foram considerados as últimas linhas de defesa contra infecções por micro-organismos multirresistentes. Contrariando esta ideia, um isolado de *Klebsiella pneumoniae* produzindo uma carbapenemase surgiu na Carolina do Norte e se tornou endêmico⁴¹⁻⁴⁶. A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), identificada em *Klebsiella pneumoniae*, pela primeira vez em 2001 nos Estados Unidos, tem sido responsável por surtos nosocomiais em todo o mundo. Sabe-se que esta enzima pode ser produzida também por outras enterobactérias⁴. As KPC são resistentes não só a todos os β -lactâmicos, mas também a outras classes de antimicrobianos, como aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, além disso, estudos demonstraram que a sua taxa de mortalidade aproxima-se de 50%, representado, portanto, um grande desafio para a terapia clínica atual⁴³⁻⁴⁸.

Resistência a vários antimicrobianos também é observada em *Enterococcus* sp., sendo as duas espécies de maior relevância clínica, por estarem relacionados a infecções nosocomiais, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Dentre os casos mais graves destacam-se os *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE) relatados em inúmeras infecções por todo o mundo, limitando as opções terapêuticas⁴⁹. Essa resistência é resultado de mutações causadas principalmente devido à produção ou modificação de enzimas responsáveis pela síntese de componentes das membranas celulares, além do fato de estudos de colonização e infecção por VRE demonstrarem associação com a exposição à vancomicina, às cefalosporinas de terceira geração e ainda aos antimicrobianos ativos contra anaeróbios, ciprofloxacino e aminoglicosídeos⁴⁹⁻⁵¹.

O aumento de resistência verificado em isolados de *Streptococcus pneumoniae* frente a diferentes classes de antimicrobianos tem sido relatado em vários países⁵²⁻⁵⁴. A introdução de uma vacina conjugada tem mostrado algum impacto sobre a epidemiologia de pneumococos resistentes⁵⁵. Contudo, a resistência à penicilina devido a alterações em proteínas de membrana nestes micro-organismos, ainda é uma preocupação no tratamento da meningite^{54,56-58}.

Inúmeros são os estudos que apontam o tratamento empírico inadequado com atraso na correta terapia e o uso irracional de antimicrobianos como as principais causas do surgimento de micro-organismos multirresistentes que elevam as taxas de morbidade e mortalidade, causando sérios problemas de saúde pública^{8,59,60}.

NOVOS ANTIMICROBIANOS

A sensibilidade reduzida, a questão tolerância/toxicidade e o fato de a grande maioria ser bacteriostático ou bactericida lento, são os principais desafios relacionados aos antimicrobianos disponíveis atualmente⁸, dessa forma na tentativa de se superar esses problemas busca-se novas opções terapêuticas. Os antimicrobianos desenvolvidos, pertencentes a novas classes ou oriundos de modificações em classes antigas, para o tratamento clínico de infecções causadas por micro-organismos multirresistentes, liberados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) na última década, foram: linezolida (2000), cefditoreno pivoxil (2001), ertapenem (2001), daptomicina (2003), telitromicina (2004), tigeciclina (2005), doripenem (2007), dentre outros^{8,61,62}.

A segurança na utilização destes antimicrobianos ainda deixa dúvidas já que existem poucas experiências em relação ao seu uso a longo prazo. Contudo, estes fármacos são as novas opções para o tratamento de infecções causadas por micro-organismos multirresistentes. A seguir estão discutidas algumas características de novos agentes antimicrobianos, limitando-se aos fármacos disponíveis no Brasil.

Linezolida

É um antimicrobiano sintético, pertencente às oxazolidinonas, uma nova família de antimicrobianos, que apresenta superioridade a vancomicina. Atua na síntese protéica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, interrompendo o processo de translocação e possui ação bacteriostática^{2,8}.

Por apresentar atividade significativa contra bactérias Gram-positivas multirresistentes possui grande importância no tratamento de MRSA e VRE, porém não apresenta ação frente a Gram-negativas resistentes^{2,8,63-66}.

Pode ser administrada por via venosa ou oral, onde possui biodisponibilidade de 100%, a dose recomendada é de 600 mg a cada 12h. É metabolizada no fígado, contudo, não apresenta interações com a citocromo P450, sendo que alcança concentrações elevadas nos pulmões, ossos, músculos, líquido cefalorraquidiano e pele. Os efeitos adversos são cefaleia, diarreia, insônia, constipação e vertigem, além de efeitos hematológicos como trombocitopenia, especialmente em tratamentos prolongados, sendo reversível com a suspensão do fármaco^{2,8,67-70}.

Baixos índices de resistência foram observados podendo estar associadas a mutações no RNA ribossomal, no entanto, sugere-se a realização de testes de suscetibilidade a esse antimicrobiano antes

do início da antibioticoterapia^{2,63,71,72}.

Isolados de *S. aureus* exibindo resistência à linezolida tem sido selecionados *in vitro*, entretanto ainda é um fenômeno raro na clínica. Muitos dos casos registrados de infecções causadas por MRSA resistente a linezolida têm sido associado com órgãos profundos, presença de corpo estranho, surtos nosocomiais e/ou terapia prolongada com linezolida (usualmente mais que três semanas)⁷³.

O mecanismo de resistência a linezolida mais comum entre isolados de MRSA é a presença de substituição de nucleotídeos específicos no RNA ribossomal⁷³. O número de genes mutados depende da dose e duração da exposição à linezolida e está relacionado com o nível de resistência à linezolida. Mutações associadas com proteínas ribossomais também afetam a atividade da linezolida. Recentemente descobriu-se que uma RNA metiltransferase, denominada *Cfi*, é a causa de um novo fenótipo de resistência à fenicóis e clindamicina, o qual também confere resistência a oxazolidinonas⁷⁴.

Ertapenem

É um novo carbapenêmico que é administrado por via parenteral em dose única diária por possuir elevada fixação a proteínas e sua meia vida ser de cerca de 4 horas. Apresenta ação bactericida e aplica-se ao tratamento de infecções intra-abdominais, infecções complicadas de pele, trato urinário e infecções de pé diabético. As interações medicamentosas são raras por ser eliminado principalmente por via renal e não hepática. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreias. Seu mecanismo de ação envolve a competição por receptores na membrana celular, inibindo a síntese desta, demonstrando assim, ação bactericida. Apesar de possuir atividade limitada ou nula frente à *Enterococcus* sp., MRSA, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, tem boa atividade frente à micro-organismos Gram-negativos, dentre eles enterobactérias produtoras de ESBL, levando ao êxito no tratamento destas infecções por ser realizado de maneira direcionada. A resistência ao ertapenem é extremamente rara embora apresente sensibilidade a carbapenemases como a KPC e exista potencial para o surgimento de resistência cruzada com o imipenem ou meropenem^{8,75-81}. O principal mecanismo de resistência ao ertapenem observado foi a alta produção de enzimas tipo ESBL combinado com impermeabilidade devido à modificação ou perda de porina. O surgimento de cepas multirresistentes de *Klebsiella pneumoniae* é de grande preocupação e destaca a necessidade de uma vigilância adicional⁸².

Tigeciclina

É uma nova classe de antibacterianos, análogos sintéticos das tetraciclina, exibindo atividades típicas das tetraciclina e também contra micro-organismos resistentes a esta classe. A tigeciclina é a primeira gliciliciclina aprovada, com estrutura semelhante à da minociclina, apresentando atividade antimicrobiana potente, com largo espectro de ação⁸³.

O seu mecanismo de ação, assim como das tetraciclina, envolve a inibição da síntese protéica em bactérias através da ligação à subunidade 30S do ribossomo, mostrando-se bacteriostática. No entanto, esta classe foi especialmente desenhada com o objetivo de superar mecanismos de resistência mediados por efluxo e proteção ribossômica, comuns as tetraciclina^{84,85}. Possui atividade

contra amplo espectro de bactérias aeróbicas, anaeróbicas e patógenos Gram-positivos resistentes, além disso, é ativa também frente à micro-organismos Gram-negativos produtores de β -lactamases, apresentando ação limitada apenas contra *P. aeruginosa*⁸⁶⁻⁸⁸.

Deve ser administrada em dose inicial de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12h e sua via de eliminação primária é a excreção biliar e as vias secundárias são a glicuronidação e a excreção renal. A tigeciclina não afeta o sistema enzimático P450, apresentando baixo potencial de interação com outros fármacos sendo os seus principais efeitos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia^{8,85,86,89,90}.

É empregada no tratamento de Infecções complicadas da pele e tecidos moles causadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* (isolados resistentes e sensíveis à meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* e *Bacteroides fragilis*.

Infecções intra-abdominais complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (apenas isolados sensíveis à vancomicina), *Staphylococcus aureus* (apenas isolados sensíveis à meticilina), *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* e *Peptostreptococcus micros*^{91,92}.

Estudos sugerem que a tigeciclina oferece vantagens como eliminar a necessidade de uso de terapia combinada no tratamento empírico de infecções complicadas devido à ampla atividade contra patógenos resistentes e permite ainda a possibilidade de realizar o tratamento de pacientes com hipersensibilidade a β -lactâmicos⁹³.

Daptomicina

É um antibiótico lipopeptídico cíclico de ocorrência natural, produto da fermentação de *Streptomyces roseosporus*⁹⁴. Possui mecanismo de ação distinto de outros antibióticos atualmente disponíveis. Através da ligação a membrana celular bacteriana, a daptomicina causa a formação de um canal na parede celular, provocando o efluxo de potássio com rápida despolarização do potencial de membrana, levando a inibição da síntese de proteínas, DNA e RNA, causando morte celular⁹⁵.

O espectro de ação inclui *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* sp., incluindo aqueles multirresistentes, tal como Gram-positivos resistentes a vancomicina, quinupristina-dalfopristina e linezolida. Daptomicina também demonstra atividade contra *Leuconostoc* spp. resistente a vancomicina. *Listeria* spp. e *Clostridium* spp. não são sensíveis. Em combinação com gentamicina demonstrou sinergismo contra *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* sp.⁹⁴.

Foi aprovado para o tratamento de infecções complicadas da pele e tecidos moles causadas por *Staphylococcus aureus* sensível ou não a meticilina, *Streptococcus* spp. e *E. faecalis*, devendo ser administrada intravenosamente na dose de 4 mg/kg/dia. Além disso, é também indicada para o tratamento de bacteremia incluindo endocardite do lado direito causada por *Staphylococcus aureus*, utilizando dose de 6 mg/kg/dia^{94,96,97}.

Staphylococcus aureus e *Enterococcus* sp. resistentes à vancomicina são suscetíveis a daptomicina. Entretanto, algumas cepas isoladas de *Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomici-

na tem demonstrado reduzida suscetibilidade a daptomicina, sem prévia exposição a este fármaco, mas com exposição à vancomicina. Resistência em *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina tem sido raramente registrada^{94,97}.

Em relação aos efeitos adversos, são apresentados problemas como elevação dos níveis de creatina fosfoquinase e miopatia, ambos solucionados após descontinuação do tratamento⁹⁴.

Telitromicina

É o primeiro fármaco da nova classe de antibacterianos, os cetolídeos, aprovado para o tratamento de pneumonias leves a moderadas adquiridas na comunidade. Possui espectro de ação contra patógenos respiratórios comuns como *S. pneumoniae*, incluindo isolados resistentes a eritromicina e penicilina, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Deve ser administrada em dose de 800 mg diários, por 7-10 dias^{98,99}.

A telitromicina mostrou-se mais ativa *in vitro* contra *S. pneumoniae* comparada a claritromicina e azitromicina, mantendo atividade contra cepas resistentes aos macrolídeos⁹⁸. Sabendo-se que *S. pneumoniae* permanece sendo a maior causa de pneumonias adquiridas na comunidade, e que a resistência à penicilina e macrolídeos tem aumentado, o uso de telitromicina deve ser a primeira escolha para o tratamento empírico nesse cenário⁹⁸.

Doripenem

Desde a introdução de imipenem-cilastatina, mais de 20 anos atrás, o uso de carbapenêmicos como meropenem, ertapenem e, mais recentemente, doripenem tem se tornado mais comum devido às infecções causadas por bactérias multirresistentes. Doripenem recebeu aprovação do FDA em 2007 para o tratamento de infecções intra-abdominais e infecções complicadas do trato urinário^{100,101}.

O mecanismo de ação do doripenem é similar ao de outros β -lactâmicos. Ocorre a ligação com proteínas penicilina-ligantes para formar enzimas estáveis. Essa ligação inativa essas proteínas, levando ao enfraquecimento da parede celular, que eventualmente rompe devido às forças da pressão osmótica^{101,102}.

Doripenem possui um amplo espectro de atividade *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo *Enterococcus* sp. produtores de β -lactamases de amplo espectro e AmpC e patógenos anaeróbicos. Este antimicrobiano também possui baixa propensão ao desenvolvimento de resistência e é adequado para infusões prolongadas que podem ser requeridas para alcançar metas farmacodinâmicas e farmacocinéticas para atividade bactericida e, portanto, eficácia contra patógenos com CIM elevado¹⁰². Os efeitos adversos registrados mais comuns foram dores de cabeça, náuseas e diarreias¹⁰².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Outros antimicrobianos estão sendo amplamente divulgados na literatura e podem se tornar disponíveis nos próximos anos como novas opções terapêuticas para o combate de micro-organismos multirresistentes, já que estão em fase III de investigação^{8,61}.

Dentre estas novas opções destacam-se os glicopeptídeos de segunda geração dalbavancina, telavancina e oritavancina que demonstram atividade contra MRSA, VRSA e VRE. A dalba-

vancina tem meia-vida longa, que pode permitir a dosagem uma vez por semana e tem demonstrado eficácia em infecções por MRSA. A telavancina tem elevada atividade contra MRSA, VRSA e pneumococo resistente à penicilina. A oritavancina também tem meia-vida longa e foi avaliada no tratamento de infecções da pele e tecidos moles mostrando atividade contra o VRE e VRSA^{8,17,61,103-105}.

As novas cefalosporinas como ceftobiprole e ceftarolina que visam ampliar o espectro de ação das cefalosporinas de 3ª e 4ª geração apresentam atividade frente a cocos Gram-positivos, sendo que estudos mostraram sua atividade contra MRSA, VRSA, VRE, *P. aeruginosa* e ainda frente à enterobactérias produtoras de ESBL^{8,17,61,105}.

A nova diaminopirimidina denominada iclaprim está sendo desenvolvida para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes que provocam infecções complicadas de pele e partes moles, mostrando-se ativa contra MRSA e VRSA⁶¹.

Nestes novos antimicrobianos se depositam as expectativas por medicamentos eficazes frente a isolados cada vez mais resistentes aos antimicrobianos disponíveis atualmente.

Cabe ressaltar que o uso irracional dos antimicrobianos vem contribuindo para o crescente aumento dos índices de infecções por micro-organismos multirresistentes tanto nos ambientes hospitalares, devido ao tratamento empírico inadequado, bem como na comunidade.

Com o intuito de orientar os profissionais envolvidos na administração de antimicrobianos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recentemente lançou uma nota técnica com medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à micro-organismos multirresistentes¹⁰⁶. Além disso, na tentativa de mudar os hábitos da população brasileira a ANVISA estipulou novas regras para a compra de medicamentos antimicrobianos em farmácias⁴. De acordo com esta resolução, os antimicrobianos devem ser vendidos somente sob prescrição médica. O paciente deve ficar com uma via da receita de controle especial, carimbada pela farmácia, como comprovante do atendimento e a outra via permanece retida no estabelecimento farmacêutico. As embalagens e rótulos dos medicamentos contendo substâncias antimicrobianas devem também se adaptar e conter na tarja vermelha, em destaque, a expressão: “Venda sob prescrição médica - Só pode ser vendido com retenção da receita”. A mesma frase deve constar com destaque na bula destes medicamentos. A resolução traz ainda a lista dos antimicrobianos registrados na ANVISA. Espera-se que todas essas medidas contribuam para a redução do número de casos de morbidade e mortalidade causados por micro-organismos multirresistentes.

CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de micro-organismos multifármaco resistentes gera importante problema de saúde pública. A multirresistência torna ineficazes muitos dos regimes tradicionalmente usados na terapia empírica de infecções associadas. Nesse contexto, o uso metucioso dos novos antimicrobianos em ambientes clínicos adequados e práticas cuidadosas de controle de infecções permanecem sendo a melhor defesa contra a emergência e a disseminação da resistência microbiana.

REFERÊNCIAS

1. Wise R, Piddock L. The need for new antibiotics. *Lancet* 2010;375(9715):638.
2. Caierão J, Antunes AG, Stefens M, et al. Novos antimicrobianos: realidade e perspectivas. *NewsLab* 2004;66:80-90.
3. Baiden F, Owusu-Agyei S, Webster J, et al. The need for new antibiotics. *Lancet* 2010;375(9715):637-8.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. 2010. Acesso em 10 de novembro de 2010.
5. McGeer A. News in antimicrobial resistance: documenting the progress of pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(2):97-8.
6. Tan TT. “Future” threat of Gram-negative resistance in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(10):884-90.
7. Cornaglia G. Fighting infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(3):209-11.
8. Gaite FB, Sáenz AJ, Vidal MV, et al. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(1):9-13.
9. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S11-23.
10. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
11. Dunkle LM, Naqvi SH, McCallum R, et al. Eradication of epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care nursery. *Am J Med* 1981;70(2):455-8.
12. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
13. Gelatti LC, Sukiennik T, Becker AP, et al. Sepsis due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(4):458-60.
14. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(7):2637-51.
15. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001;286(10):1201-5.
16. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22):2976-84.
17. Eliopoulos GM. Microbiology of drugs for treating multiply drug-resistant Gram-positive bacteria. *J Infection* 2009;59(Suppl1):S17-24.
18. NCCLS- National Committee for Clinical Laboratory Standards Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA; 2004.
19. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3040-5.
20. Howden BP, Ward PB, Johnson PDR, et al. Low-level vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* - an Australian perspective. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:100-8.
21. Maor Y, Rahav G, Belausov N, et al. Prevalence and characteristics of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1511-4.
22. Ambler RP, Meadway RJ. Chemical structure of bacterial penicillinases. *Nature* 1969;222(5188):24-6.
23. Queiroz GM, Souza MM, Carvalho TC, et al. Absence of the anti-

- bacterial activity of the crude extracts and compounds isolated from *M. rubiginosa* against extended-spectrum β -lactamase producing enterobacteria. *J Pharm Negative Results* 2011;2(1):1-7.
24. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009;73(4):345-54.
 25. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352(4):380-91.
 26. Lewis II JS, Herrera M, Wickes B, et al. First report of the emergence of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) as the predominant ESBL isolated in a U.S. health care system. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(11):4015-21.
 27. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, et al. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):90-103.
 28. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):37-45.
 29. Canton R, Novais A, Valverde A, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):144-53.
 30. Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V. Extended-spectrum betalactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):111-6.
 31. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(2):347-52.
 32. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(1):45-9.
 33. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, et al. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006;18(6):589-602.
 34. Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution and antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):78-82.
 35. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting Gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control* 2006;34(5 Suppl1):S29-37.
 36. Van Looveren M, Goosens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(8):684-704.
 37. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009;73(4):355-63.
 38. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(3):538-82.
 39. Gilad J, Carmeli Y. Treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter* species. *Drugs* 2008;68(2):165-89.
 40. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):751-62.
 41. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):1151-61.
 42. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):55-60.
 43. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1430-5.
 44. Bratu S, Moity M, Nichani S, et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(7):3018-20.
 45. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9(4):228-36.
 46. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial em unidades de cuidados intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva* 2007;31(1):6-17.
 47. Bratu S, Tolany P, Karumudi U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):128-32.
 48. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67(2):180-4.
 49. Tacconelli E, Cataldo AM. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(2):99-106.
 50. Zaas AK, Song X, Tucker P, et al. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant *Enterococci*. *Clin Infect Dis* 2002;35(10):1139-46.
 51. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32(2):361-85.
 52. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Souza FR, et al. Nasopharyngeal colonization and penicillin resistance among pneumococcal strains: a worldwide 2004 update. *Braz J Infect Dis* 2006;10(4):293-304.
 53. Borg MA, Tiemersma E, Scicluna E, et al. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(3):232-37.
 54. Tait-Kamradt AG, Cronan M, Dougherty TJ. Comparative genome analysis of high-level penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2009;15(2):69-75.
 55. Mera R. Predicting the future *Streptococcus pneumoniae* resistance landscape. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(5):459-64.
 56. Zigelboim S, Tomasz A. Penicillin-binding proteins of multiply antibiotic-resistant South African strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17(3):434-42.
 57. John, CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18(2):188-93.
 58. Cunha, BA. Clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect* 2002;17(3):204-14.
 59. Lee SC, Hua CC, Yu TJ, et al. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59(1):39-45.
 60. Ho PL, Yip KS, Chow KH, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66(1):87-93.
 61. Lopes HV. Novos antimicrobianos: a pesquisa continua. *Pratica Hospitalar* 2009;62:100-7.
 62. Colson A. Extending the cure: Policy responses to the growing threat of antibiotic resistance. Washington, DC, Resources for the Future 2008.

63. Khare M, Keady D. Antimicrobial therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):165-77.
64. Potoski BA, Mangino JE, Goff DA. Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratory. *Emerging Infect Dis* 2002;8(12):1519-20.
65. Lopes CCGO, Salgado HRN. Development and validation of a stability-indicative agar diffusion assay to determine the potency of linezolid in tablets in the presence of photodegradation products. *Talanta* 2010;82(3):918-22.
66. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther* 2001;23(3):356-91.
67. Gee T, Ellis R, Marshall G, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(6):1843-6.
68. Paladino JA. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(24):2413-25.
69. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(13):1129-40.
70. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2723-6.
71. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(7):2154-6.
72. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, et al. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3334-6.
73. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(5):516-21.
74. Stefani S, Bongiorno D, Mongelli G, et al. Linezolid resistance in *Staphylococci*. *Pharmaceuticals* 2010;3:1988-2006.
75. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(4):538-42.
76. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55(6):965-73.
77. Elliott E, Brink AJ, Van Greune J, et al. *In vivo* development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):e95-8.
78. DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, et al. Bowel colonization with resistant Gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):443-9.
79. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003;237(2):235-45.
80. Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11(1):27-37.
81. Ortiz-Ruiz G, Caballero-López J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1076-83.
82. Flonta M, Lupșe M, Crăciunaș C, et al. Ertapenem resistance among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Ther Pharmacol Clin Toxicol* 2011;XV(2):121-5.
83. Silva LM, Salgado HRN. Tigecycline: a review of properties, applications and analytical methods. *Ther Drug Monit* 2010;32(3):282-8.
84. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65(2):232-60.
85. Doan TL, Fung HB, Mehta D, et al. Tigecycline: A glycylicycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006;28(8):1079-106.
86. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):518-24.
87. Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Tigecycline: a new glycylicycline antimicrobial. *Int J Clin Pract* 2006;60(12):1662-72.
88. Hylands J. Tigecycline: A new antibiotic. *Intensive Crit Care Nurs* 2008;24(4):260-3.
89. Peterson LR. A review of tigecycline - the first glycylicycline. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 4):S215-22.
90. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S333-40.
91. Tygacil. Bula do medicamento. 2009. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26340-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26340-2-0].PDF). Acesso em: 28 novembro 2011.
92. Gobernado M. Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: la tigeciclina. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(3):209-19.
93. Nathwani D. New antibiotics for the management of complicated skin and soft tissue infections: are they any better? *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(Suppl 1):S24-9.
94. Nailor MD, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infection: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, telavancin, and ceftaroline. *Med Clin North Am* 2011;95(4):723-42.
95. Wu G, Abraham T, Rapp J, et al. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(3):192-6.
96. Kelesidis T. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of gram-positive pathogens. *Clin Med Insights Ther* 2011;3:403-14.
97. Sauermaun R, Rothenburger M, Graninger W, et al. Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology* 2008;81(2):79-91.
98. Fogarty CM, Buchanan P, Aubier M, et al. Telithromycin in the treatment of pneumococcal community-acquired respiratory tract infections: a review. *Int J Infect Dis* 2006;10(2):136-47.
99. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicyclines (tigecycline). *Med Clin North Am* 2011;95(4):761-91.
100. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(4):983-96.
101. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):291-8.
102. Keam SJ. Doripenem - A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68(14):2021-57.
103. Barrett JF. Oritavancin. Eli Lilly & Co. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(8):1039-44.
104. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2003;26(5):511-32.
105. Sosa N. Are there any new antibiotics? *Acta Med Colomb* 2007;32(3):176-8.
106. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica nº1. Dispões sobre medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por micro-organismos multiresistentes. Outubro 2010. Acesso em 10 de novembro 2010.