

Separata em português

1 Fevereiro 2011

Volume 52

pp. e18–e55

Clinical Infectious Diseases

Diretrizes Práticas da *Infectious Diseases Society of America* para o Tratamento de Infecções por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Adultos e Crianças

Catherine Liu, Arnold Bayer, Sara E. Cosgrove, Robert S. Daum, Scott K. Fridkin, Rachel J. Gorwitz, Sheldon L. Kaplan, Adolf W. Karchmer, Donald P. Levine, Barbara E. Murray, Michael J. Rybak, David A. Talan e Henry F. Chambers



hivma

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0) 1865 353827
corporate.services@oup.com
cid.oxfordjournals.org



R, Américo Brasiliense, 2171 CJ 305 - Chácara Santo Antonio
04715-005 São Paulo, SP - Brasil
Tel.: 55 11 5182 0244
adminbrasil@contentednet.com

Direitos autorais:

© Infectious Diseases Society of America (2011) - Todos os direitos reservados.

Esta publicação inclui uma tradução de *Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children* ("Diretrizes IDSA") originalmente publicada na *Clinical Infectious Diseases*, pela *Oxford University Press*, sob licença da *Infectious Diseases Society of America* ("IDSA"). Esta publicação é apenas para uso pessoal e educacional. Nenhum uso comercial está autorizado. Nenhuma parte desta publicação, ou das Diretrizes originais da IDSA, a partir das quais é derivada, pode ser traduzida ou reproduzida em qualquer forma, sem a permissão por escrito da IDSA. A autorização pode ser obtida mediante a apresentação de um pedido por escrito à *Oxford University Press*, à editora da revista *Clinical Infectious Diseases* e à parte autorizada a tratar de tais permissões pela IDSA. Content Ed Net obteve permissão para publicar esta tradução e distribuí-la aos profissionais de saúde no Brasil.

Para permissões, contate journals.permissions@oup.com.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, armazenada, ou transmitida em qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito da *Oxford University Press* ou de seu licenciado, *Oxford Publishing Limited* ("OPL").

Avisos legais:

As Diretrizes originais da IDSA representam a opinião da IDSA, e foram formuladas após uma análise cuidadosa da evidência disponível no momento em que foram escritas. Profissionais de saúde são incentivados a levá-las em consideração no exercício do seu julgamento clínico. As Diretrizes da IDSA, no entanto, não substituem a responsabilidade individual dos profissionais de saúde ao tomar decisões adequadas às circunstâncias dos pacientes individuais, em consulta ao paciente e, quando apropriado e necessário, ao responsável legal do paciente ou cuidador, incluindo, sem limitação, o uso e a dosagem dos medicamentos mencionados nas Diretrizes da IDSA. Também é responsabilidade do profissional de saúde verificar as normas e os regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos no momento da prescrição. A *Oxford University Press*, OPL e IDSA não podem aceitar qualquer responsabilidade em relação a qualquer pedido de indenização delas decorrentes.

A OPL e a IDSA não são responsáveis pela exatidão da tradução, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões, ou por quaisquer consequências decorrentes. A Content Ed Net é a única responsável pela tradução publicada nesta reimpressão.

A Novartis não foi envolvida no desenvolvimento desta publicação e de forma alguma influenciou seu conteúdo.

BR-NO-OUP-514011-MR

A Content Ed Net Editora, consciente das questões ambientais e sociais utilizou papel com certificado FSC (Forest Stewardship Council) na impressão deste material. A certificação FSC garante que o papel utilizado foi feito com madeira de florestas certificadas FSC e de outras fontes controladas, o que garante o respeito ao meio ambiente e aos trabalhadores florestais.

Diretrizes Práticas da *Infectious Diseases Society of America* para o Tratamento de Infecções por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Adultos e Crianças

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan^{4,5} e Henry F. Chambers^{1,2}

¹Departamento de Medicina, Divisão de Doenças Infecciosas, University of California-San Francisco, Califórnia; ²Divisão de Doenças Infecciosas, San Francisco General Hospital, CA; ³Divisão de Doenças Infecciosas, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA; ⁴Divisões de Medicina Emergencial e Doenças Infecciosas, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, CA; ⁵Departamento de Medicina, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; ⁶Divisão de Doenças Infecciosas, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland; ⁷Departamento de Pediatria, Seção de Doenças Infecciosas, University of Chicago, Illinois; ^{8,9}Divisão de Promoção da Qualidade em Serviços de Saúde, Centro de Doenças Infecciosas Emergenciais e Zoonóticas, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Geórgia; ¹⁰Departamento de Pediatria, Seção de Doenças Infecciosas, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ¹¹Divisão de Doenças Infecciosas, Centro de Medicina Beth Israel Deaconess, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹²Departamento de Medicina, Divisão de Doenças Infecciosas, Wayne State University, Detroit Receiving Hospital and University Health Center, Detroit, Michigan; ¹³Departamento de Farmacologia Prática, Wayne State University, Detroit Michigan; e ¹⁴Divisão de Doenças Infecciosas e Centro de Estudo em Patógenos Emergentes e Reemergentes, University of Texas Medical School, Houston, Texas.

The IDSA wishes to express its gratitude to Dr. Antonio Toledo, Jr. for his careful review of this translation.

Estas diretrizes baseadas em evidências para o manejo de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) foram preparadas por um grupo de especialistas da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA). As diretrizes destinam-se a profissionais de saúde que atendem a pacientes adultos e crianças com infecções por MRSA. Elas discutem o manejo de várias síndromes clínicas associadas à doença por MRSA, inclusive as infecções de pele e partes moles (IPPM), a bacteremia e a endocardite, a pneumonia, as infecções ósseas e articulares e do sistema nervoso central (SNC). São feitas recomendações quanto à dosagem e monitoramento da vancomicina, ao manejo das infecções por cepas de MRSA com susceptibilidade reduzida à vancomicina e das falhas terapêuticas da vancomicina.

SUMÁRIO EXECUTIVO

O MRSA é uma causa importante de infecções associadas aos serviços de saúde e à comunidade. Este documento constitui as primeiras diretrizes da IDSA para o tratamento das infecções por MRSA. O objetivo primário dessas diretrizes é fazer recomendações para o manejo de algumas das síndromes clínicas mais comuns encon-

tradas pelos clínicos e pediatras que atendem a pacientes com infecções por MRSA. As diretrizes abordam questões relacionadas ao uso da vancomicina no tratamento das infecções por MRSA, incluindo a dosagem e o monitoramento, as atuais limitações dos testes de susceptibilidade e o uso de tratamentos alternativos para os pacientes com falha terapêutica da vancomicina e infecção por cepas com susceptibilidade reduzida à vancomicina. As diretrizes não discutem os testes de vigilância ativa ou outras estratégias de prevenção da infecção por MRSA nos serviços de saúde, que já foram abordadas em diretrizes previamente publicadas [1, 2]. Cada seção das diretrizes começa com uma questão clínica específica e é seguida de recomendações numeradas e de um sumário das evidências mais relevantes que apoiam as recomendações. As áreas de controvérsia, com dados limitados ou

Recebido em 28 de outubro de 2010; aceito em 17 de novembro de 2010.
Correspondência: Catherine Liu, MD, Dept of Medicine, Div of Infectious Diseases, University of California-San Francisco, San Francisco, California, 94102 (catherine.liu@ucsf.edu).

Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18-e55

© 2011 do autor. Publicado pela Oxford University Press, em nome da Infectious Diseases Society of America. Todos os direitos reservados. Para solicitar autorizações de uso, envie um e-mail para: journals.permissions@oup.com.
1058-4838/2011/523-0001\$37.00
DOI: 10.1093/cid/ciq146

conflitantes ou que necessitam de pesquisas adicionais, são indicadas em todo o documento e são destacadas na seção de Lacunas nas Pesquisas. As principais recomendações estão resumidas abaixo no Sumário Executivo; cada tópico é discutido em maiores detalhes no corpo principal das diretrizes.

Observe que as recomendações específicas sobre a dosagem e monitoramento do tratamento com vancomicina não são discutidas nas seções de cada síndrome clínica, mas são apresentadas conjuntamente em detalhes na Seção VIII.

I. Como é o manejo das Infecções de Pele e Partes Moles (IPPM) na era do MRSA associado à comunidade (MRSA-CA)?

IPPMs

1. Para o abscesso cutâneo, a incisão e drenagem constituem o tratamento inicial (A-II). Em abscessos simples ou furúnculos, é provável que apenas incisão e drenagem sejam suficientes, mas informações adicionais são necessárias para definir melhor o papel dos antibióticos, se é que existe, nessa situação.

2. Recomenda-se o tratamento antibiótico para abscessos associados às seguintes condições: doença grave ou extensa (por exemplo, envolvendo múltiplos locais de infecção) ou progressão rápida na presença de celulite associada, sinais e sintomas de doença sistêmica, presença de comorbidades ou imunossupressão, extremos da idade, abscesso em área de difícil drenagem (como face, mãos e genitália), flebite séptica associada e falta de resposta à incisão e drenagem isoladas (A-III).

3. Para pacientes ambulatoriais com celulite purulenta (como celulite associada a drenagem ou exsudato purulentos na ausência de abscesso drenável), recomenda-se o tratamento empírico para MRSA-CA enquanto se aguarda os resultados da cultura. O tratamento empírico para a infecção decorrente de estreptococos β -hemolíticos é provavelmente desnecessário (A-II). Recomenda-se o tratamento por 5 a 10 dias, mas este deve ser individualizado com base na resposta clínica do paciente.

4. Para pacientes ambulatoriais com celulite não purulenta (como uma celulite sem drenagem ou exsudato purulentos e sem abscesso associado), recomenda-se o tratamento empírico para infecção por estreptococos β -hemolíticos (A-II). O papel do MRSA-CA é desconhecido. Recomenda-se a cobertura empírica para MRSA-CA em pacientes que não respondam ao tratamento com β -lactâmicos, que pode ser considerada também naqueles com toxicidade sistêmica. Recomenda-se o tratamento por 5 a 10 dias de tratamento, mas este deve ser individualizado com base na resposta clínica do paciente.

5. Para a cobertura empírica do MRSA-CA em pacientes ambulatoriais com IPPM, são opções de antibióticos orais: clindamicina (A-II), trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (A-II), uma tetraciclina (doxiciclina ou minociclina) (A-II) e linezolida (A-II). Se a cobertura para estreptococos β -hemolíticos e MRSA-CA for desejável, são opções: clindamicina somente (A-II) ou TMP-SMX ou uma tetraciclina em combinação com um β -lactâmico (como a amoxicilina) (A-II) ou linezolida isoladamente (A-II).

6. Não se recomenda o uso de rifampicina como agente único ou tratamento adjuvante para IPPMs (A-III).

7. Para pacientes hospitalizados com IPPM complicada (IPPMc, definida por infecções mais profundas de partes moles, infecções de feridas cirúrgicas/traumáticas, grandes abscessos ou celulites e úlceras ou queimaduras infectadas), em adição ao desbridamento cirúrgico e antibióticos de amplo espectro, o tratamento empírico para o MRSA deve ser considerado enquanto se aguarda os resultados da cultura. As opções incluem: vancomicina por via intravenosa (IV) (A-I), linezolida via oral (VO) ou IV 600 mg duas vezes ao dia (A-I), daptomicina 4 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I), telavancina 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) e clindamicina 600 mg IV ou VO três vezes ao dia (A-III). Um antibiótico β -lactâmico (como a cefazolina) pode ser considerado em pacientes hospitalizados com celulite não purulenta, com modificação para o tratamento ativo contra MRSA se não houver resposta clínica (A-II). Recomenda-se o tratamento por 7 a 14 dias, mas este deve ser individualizado com base na resposta clínica do paciente.

8. As culturas de abscessos e outras IPPMs purulentas são recomendadas em pacientes tratados com antibióticos, pacientes com infecção local grave ou sinais de doença sistêmica, pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento inicial ou se houver suspeita de um surto da doença (A-III).

Considerações pediátricas

9. Para crianças com infecções cutâneas menores (como o impetigo) e lesões cutâneas secundariamente infectadas (como no eczema, úlceras ou lacerações), pode-se utilizar a mupirocina em pomada tópica a 2% (A-III).

10. Tetraciclina não devem ser usadas em crianças de menos de 8 anos de idade (A-II).

11. Em crianças hospitalizadas com IPPMc, recomenda-se o uso de vancomicina (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, o tratamento empírico com clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) é uma opção se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, abaixo de 10%) com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças com 12 anos de idade ou mais e 10 mg/kg/dose VO/IV a cada oito horas para crianças de menos de 12 anos é uma alternativa (A-II).

II. Como é o manejo das IPPMs recorrentes por MRSA?

IPPMs recorrentes

12. Recomenda-se lançar mão de mensagens educativas de prevenção sobre higiene pessoal e cuidados adequados com ferimentos a todos os pacientes com IPPM. Devem-se fornecer instruções para:

i. Manter os ferimentos drenantes cobertos com bandagens limpas e secas (A-III).

ii. Manter boa higiene pessoal com banhos regulares e lavagem das mãos com água e sabão ou gel para mãos à base de álcool, particularmente após o contato com a pele infectada ou um item que tenha tido contato direto com um ferimento drenante (A-III).

iii. Evitar a reutilização ou o uso compartilhado de itens pessoais (como lâminas de barbear descartáveis, lençóis e toalhas) que tenham entrado em contato com a pele infectada (A-III).

13. Medidas de higiene ambiental devem ser consideradas nos casos de pacientes com IPPM recorrente, no ambiente doméstico ou na comunidade:

i. Concentrar os esforços de limpeza nas superfícies mais tocadas (isto é, aquelas que entram em contato frequente com a pele desnuda das pessoas todos os dias, como balcões, maçanetas, banheiras e assentos sanitários) que possam entrar em contato com a pele desnuda ou infecções não cobertas (C-III).

ii. Produtos de limpeza ou detergentes disponíveis no comércio, apropriados para a superfície a ser limpa, devem ser usados de acordo com as instruções da embalagem na limpeza de rotina das superfícies (C-III).

14. A descolonização pode ser considerada em casos selecionados, se:

i. O paciente desenvolver uma IPPM recorrente, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III).

ii. Houver transmissão contínua entre os membros da casa ou outros contactantes próximos, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III).

15. As estratégias de descolonização devem ser oferecidas em conjunto com o reforço continuado das medidas de higiene e podem incluir as seguintes medidas:

i. Descolonização nasal com mupirocina duas vezes ao dia por 5 a 10 dias (C-III).

ii. Descolonização nasal com mupirocina duas vezes ao dia por 5 a 10 dias e esquemas de descolonização corporal tópica com uma solução antisséptica para a pele (por exemplo, com clorexidina) por 5 a 14 dias ou em banhos de água sanitária diluída (para esses banhos, pode-se considerar o uso de uma colher de sopa 4 litros de água [ou ¼ de xícara por ¼ da banheira ou 50 litros de água] em um banho de 15 minutos duas vezes por semana, por cerca de três meses) (C-III).

16. O tratamento antimicrobiano oral é recomendado apenas para o tratamento da infecção ativa e não é recomendado rotineiramente para a descolonização (A-III). Um agente oral em combinação com a rifampicina, se a cepa for susceptível, pode ser considerado para a descolonização, se as infecções recorrerem apesar das medidas acima (C-III).

17. Em caso de suspeita de transmissão domiciliar ou interpessoal:

i. Recomenda-se medidas de higiene pessoal e ambiental aos pacientes e aos contactantes (A-III).

ii. Os contactantes devem ser avaliados quanto à evidência de infecção por *S. aureus*:

a. Os contactantes sintomáticos devem ser avaliados e tratados (A-III); estratégias de descolonização corporal tópica podem ser consideradas após o tratamento da infecção ativa (C-III).

b. A descolonização nasal e corporal tópica de contactantes domiciliares assintomáticos pode ser considerada (C-III).

18. O papel das culturas no manejo de pacientes com IPPMs recorrentes é limitado:

i. A coleta de culturas antes da descolonização não é recomendada rotineiramente, se ao menos uma das infecções prévias tiver sido documentada como devida ao MRSA (B-III).

ii. Culturas de vigilância após um esquema de descolonização não são recomendadas rotineiramente na ausência de uma infecção ativa (B-III).

III. Como é o manejo da bacteremia e da endocardite infecciosa por MRSA?

Bacteremia e Endocardite Infecciosa, Valva Nativa

19. Para adultos com bacteremia não complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura e os seguintes requisitos: exclusão de endocardite; sem próteses implantadas; hemoculturas de acompanhamento realizadas em espécimes obtidas dois a quatro dias após o exame inicial sem crescimento de MRSA; defervescência dentro de 72 horas após o início do tratamento efetivo; sem evidências de metástases da infecção), recomenda-se o uso de vancomicina (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) por no mínimo 2 semanas. Para a bacteremia complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura que não preenchem os critérios para bacteremia não complicada), recomendam-se 4 a 6 semanas de tratamento, dependendo da extensão da infecção. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-III).

20. Para adultos com endocardite infecciosa, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) por 6 semanas. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-III).

21. A adição de gentamicina à vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-II).

22. A adição de rifampicina à vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-I).

23. Deve-se realizar investigação clínica para identificação da fonte e extensão da infecção, com eliminação e/ou desbridamento de outros locais de infecção (A-II).

24. Hemoculturas adicionais são recomendadas, de 2 a 4 dias após as culturas positivas, e se necessárias posteriormente, para documentar o fim da bacteremia (A-II).

25. Recomenda-se a realização de ecocardiografia para todos os pacientes adultos com bacteremia. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é preferível à ecocardiografia transtorácica (ETT) (A-II).

26. A avaliação para cirurgia de substituição da valva é recomendada se houver uma grande lesão vegetativa (mais de 10 mm de diâmetro), ocorrência de mais de um evento embólico nas primeiras duas semanas de tratamento, insuficiência valvular grave, perfuração ou deiscência valvular, insuficiência cardíaca descompensada, abscesso perivalvular ou miocárdico, aparecimento de bloqueio de condução cardíaca, ou na presença de febre ou bacteremia persistentes (A-II).

Endocardite Infecçiosa, Prótese Valvular

27. Vancomicina IV mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas por no mínimo 6 semanas, mais gentamicina 1 mg/kg/dose IV a cada 8 horas por 2 semanas (B-III).

28. Recomenda-se avaliação precoce de cirurgia para substituição da valva (A-II).

Considerações pediátricas

29. Em crianças, recomenda-se o uso de vancomicina 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas para o tratamento da bacteremia e da endocardite infecciosa (A-II). A duração do tratamento pode variar de 2 a 6 semanas, dependendo da fonte, da presença de infecção intravascular e de focos metastáticos de infecção. Os dados referentes à segurança e eficácia de agentes alternativos em crianças são limitados, embora a daptomicina 6 a 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia possa ser uma opção (C-III). Não se deve utilizar a clindamicina ou a linezolida se houver suspeita de endocardite infecciosa ou fonte intravascular de infecção, mas esses agentes podem ser considerados em crianças cuja bacteremia desapareça rapidamente e não esteja relacionada a um foco intravascular (B-III).

30. Os dados são insuficientes para se apoiar no uso de rotina da combinação terapêutica com rifampicina ou gentamicina em crianças com bacteremia ou endocardite infecciosa (C-III); a decisão de se utilizar a combinação deve ser avaliada caso a caso.

31. Recomenda-se a realização de ecocardiograma em crianças com cardiopatia congênita, bacteremia por mais de dois a três dias ou outros achados clínicos sugestivos de endocardite (A-III).

IV. Como é o manejo da pneumonia por MRSA?

Pneumonia

32. Para pacientes hospitalizados com pneumonia grave adquirida na comunidade, definida por um dos seguintes requisitos: (1) necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), (2) infiltrados necrotizantes ou cavitários, ou (3) empiema, recomenda-se o tratamento empírico para MRSA, enquanto se aguarda os resultados da cultura de escarro e/ou sangue (A-III).

33. Para a pneumonia por MRSA associada aos serviços de saúde (MRSA-SS) ou por MRSA-CA, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II) ou linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (A-II) ou clindamicina 600 mg VO/IV três vezes ao dia (B-III), se a cepa for susceptível, por 7 a 21 dias, dependendo da extensão da infecção.

34. Em pacientes com pneumonia por MRSA complicada por empiema, deve-se usar o tratamento antimicrobiano contra o MRSA associado a procedimentos de drenagem (A-III).

Considerações Pediátricas

35. Em crianças, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, pode-se usar a clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) como tratamento empírico se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, menos de 10%), com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças acima de 12 anos de idade e 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de até 12 anos de idade é uma alternativa (A-II).

V. Como é o manejo das infecções ósseas e articulares por MRSA? Osteomielite

36. O desbridamento cirúrgico e a drenagem dos abscessos de partes moles associados constituem a base do tratamento e devem ser realizados sempre que possível (A-II).

37. A via de administração ideal para a antibioticoterapia ainda não foi estabelecida. Pode-se usar o tratamento parenteral ou oral, ou o tratamento inicial parenteral seguido do tratamento oral, dependendo das circunstâncias individuais do paciente (A-III).

38. Os antibióticos disponíveis para a administração parenteral incluem a vancomicina IV (B-II) e a daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-II). Algumas opções de antibióticos com vias de administração parenteral e oral: TMP-SMX 4 mg/kg/dose de TMP duas vezes ao dia em combinação com rifampicina 600 mg uma vez ao dia (B-II), linezolida 600 mg duas vezes ao dia (B-II) e clindamicina 600 mg a cada 8 horas (B-III).

39. Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg por dia ou 300 a 450 mg VO duas vezes por dia ao antibiótico escolhido acima (B-III). Para pacientes com bacteremia concomitante, a rifampicina deve ser adicionada após o fim da bacteremia.

40. A duração ideal do tratamento da osteomielite por MRSA é desconhecida. Recomenda-se um ciclo mínimo de 8 semanas (A-II). Alguns especialistas sugerem um período adicional de 1 a 3 meses (e possivelmente mais longo na infecção crônica, ou se não for realizado desbridamento) com tratamento combinado à base de rifampicina com TMP-SMX, doxiciclina-minociclina, clindamicina ou uma fluoroquinolona, escolhido com base na susceptibilidade da cepa (C-III).

41. A ressonância magnética (RM) com gadolínio é o exame de imagem de escolha, principalmente para a detecção da osteomielite inicial e associada à doença em partes moles (A-II). A velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou o nível de proteína C-reativa (PCR) podem ser úteis para orientar a resposta ao tratamento (B-III).

Artrite Séptica

42. A drenagem ou desbridamento do espaço articular deve ser realizado sempre (A-II).

43. Na artrite séptica, siga as opções de antibiótico para a osteomielite (recomendação 37 acima). Sugere-se um ciclo de 3 a 4 semanas de tratamento (A-III).

Infecções osteoarticulares relacionadas a próteses

44. Nas infecções articulares precoces (menos de dois meses após a cirurgia) ou infecções audas em próteses articulares com implante estável e curta duração dos sintomas (três semanas ou menos) e desbridamento (com retenção da prótese), iniciar tratamento parenteral (de acordo com as recomendações para osteomielite) mais rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg VO duas vezes ao dia por 2 semanas, seguido de rifampicina mais uma fluoroquinolona, TMP-SMX, uma tetraciclina ou clindamicina por 3 a 6 meses para as próteses de quadril e joelho, respectivamente (A-II). O desbridamento imediato com remoção da prótese sempre que possível é recomendado para os implantes instáveis, as infecções tardias ou os casos com longa duração (mais de três semanas) dos sintomas (A-II).

45. Para as infecções precoces em implante da coluna vertebral (30 dias ou menos após a cirurgia) ou implantes em local com infecção ativa, recomenda-se o tratamento parenteral inicial mais rifampicina, seguido de tratamento oral prolongado (B-II). A duração ideal do tratamento parenteral e oral não está clara; este último deve continuar até que ocorra a fusão espinhal (B-II). Para as infecções tardias (mais de 30 dias após a colocação do implante), recomenda-se a remoção da prótese sempre que possível (B-II).

46. Pode-se considerar o uso prolongado de antibióticos supressivos (por exemplo, TMP-SMX, uma tetraciclina, uma fluoroquinolona [que deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido à possibilidade de resistência à fluoroquinolona, principalmente se o desbridamento cirúrgico adequado não for possível] ou clindamicina), com ou sem rifampicina em casos selecionados, principalmente se a remoção da prótese não for possível (B-III).

Considerações Pediátricas

47. Em crianças com osteomielite e artrite séptica aguda hematogênica por MRSA, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção

intravascular, pode-se usar clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) como tratamento empírico se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, abaixo de 10%), com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A duração exata do tratamento deve ser definida caso a caso, mas tipicamente recomenda-se um ciclo mínimo de 3 a 4 semanas para a artrite séptica e de 4 a 6 semanas para a osteomielite.

48. Alternativas à vancomicina e à clindamicina: daptomicina 6 mg/kg/dia IV uma vez ao dia (C-III) ou linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças de 12 anos ou mais e 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de menos de 12 anos de idade (C-III).

VI. Como é o manejo das infecções do SNC por MRSA?

Meningite

49. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 2 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

50. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) ou TMP-SMX 5 mg/kg/dose a cada 8 a 12 horas (C-III).

51. Para infecção de derivação liquórica do SNC, recomenda-se a remoção da derivação e não se deve recolocá-la até que as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) sejam repetidamente negativas (A-II).

Abscesso cerebral, empiema subdural e abscesso espinhal epidural

52. Recomenda-se avaliação neurocirúrgica para incisão e drenagem (A-II).

53. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

54. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).

Trombose Séptica do Seio Cavernoso ou do Seio Venoso Dural

55. Recomenda-se avaliação cirúrgica para incisão e drenagem dos focos contíguos de infecção ou abscesso sempre que possível (A-II). O papel da anticoagulação é controverso.

56. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

57. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).

Considerações Pediátricas

58. Recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II).

VII. Qual é o papel dos tratamentos adjuvantes no tratamento das infecções por MRSA?

59. O uso de inibidores da síntese proteica (como a clindamicina e a linezolida) e de imunoglobulina intravenosa (IGIV) não são rotineiramente recomendados como tratamento adjuvante no manejo da doença invasiva por MRSA (A-III). Alguns especialistas podem considerar esses agentes em situações selecionadas (como na pneumonia necrotizante ou na sepse grave) (C-III).

VIII. Quais são as recomendações para a dosagem da vancomicina e o seu monitoramento?

Essas recomendações baseiam-se numa declaração de consenso da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, da IDSA e da Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas como diretrizes para a dosagem de vancomicina [3, 4].

Adultos

60. Recomenda-se o uso de vancomicina IV 15 a 20 mg/kg/dose (peso corporal real) a cada 8 a 12 horas, não excedendo 2 g por dose, em pacientes com função renal normal (B-III).

61. Nos pacientes graves (como aqueles em sepse, meningite, pneumonia ou endocardite infecciosa) com suspeita de infecção por MRSA, uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg (peso corporal real) pode ser considerada. (Devido ao risco de síndrome do homem vermelho e de possível anafilaxia associado a altas doses de vancomicina, deve-se considerar o aumento do tempo de infusão para duas horas e o uso de um anti-histamínico antes da administração da dose de ataque) (C-III).

62. As concentrações de vale da vancomicina constituem o método mais acurado e prático de orientar a sua dosagem (B-II). As concentrações séricas de vale devem ser obtidas em condições de equilíbrio, antes da quarta ou quinta dose. Não se recomenda o monitoramento das concentrações de pico da vancomicina (B-II).

63. Para infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fasciíte necrotizante) devidas ao MRSA, recomendam-se concentrações de vale da vancomicina de 15 a 20 µg/ml (B-II).

64. Para a maioria dos pacientes com IPPM, com função renal normal e não obesos, as doses convencionais de 1 g a cada 12 horas são adequadas e o monitoramento não é necessário (B-II).

65. O monitoramento das concentrações de vale da vancomicina é recomendado para as infecções graves e os pacientes com obesidade mórbida, com disfunção renal (inclusive aqueles que estão em diálise) ou com volumes de distribuição flutuante (A-II).

66. Não se recomenda esquemas de infusão contínua de vancomicina (A-II).

Crianças

67. As informações disponíveis são limitadas para orientar a dosagem de vancomicina em crianças. Recomenda-se o uso de vancomicina na dosagem de 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas em crianças com doença grave ou invasiva (B-III).

68. A eficácia e a segurança das metas de concentrações de vale de 15 a 20 µg/ml em crianças requerem estudos adicionais, mas devem ser consideradas naquelas com infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fasciíte necrotizante) (B-III).

IX. Como os resultados dos exames de susceptibilidade à vancomicina devem ser usados para orientar o tratamento?

69. Para isolados com uma concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de 2 µg/ml ou menos (ou seja, susceptíveis, de acordo com os níveis de corte definidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI]), a resposta clínica do paciente deve determinar o uso continuado da vancomicina, independentemente da CIM (A-III).

i. Se o paciente tiver apresentado resposta clínica e microbiológica à vancomicina, o tratamento pode continuar com acompanhamento cuidadoso.

ii. Se o paciente não tiver apresentado resposta clínica ou microbiológica à vancomicina, apesar do desbridamento adequado e da remoção de outros focos de infecção, recomenda-se uma alternativa à vancomicina, independentemente da CIM.

70. Para isolados com CIM da vancomicina acima de 2 µg/ml (ou seja, *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina [VISA] ou *S. aureus* resistente à vancomicina [VRSA]), deve-se utilizar uma alternativa à vancomicina (A-III).

X. Como é o manejo da bacteremia persistente por MRSA e das falhas terapêuticas da vancomicina em pacientes adultos?

71. Recomenda-se buscar e remover outros focos de infecção, drenagem ou desbridamento cirúrgico (A-III).

72. Deve-se considerar o uso de daptomicina em alta dose (10 mg/kg/dia), se o isolado for susceptível, em combinação com outro agente (por exemplo, gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas, rifampicina 600 mg VO/IV ao dia ou 300 a 450 mg VO/IV duas vezes ao dia, linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia, TMP-SMX 5 mg/kg IV duas vezes ao dia ou um antibiótico β-lactâmico) (B-III).

73. Se houver susceptibilidade reduzida à vancomicina e a daptomicina, as opções podem incluir: quinupristina-dalfopristina 7,5 mg/kg/dose IV a cada 8 horas, TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV duas vezes ao dia, linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia ou telavancina 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (C-III). Essas opções podem ser usadas como agente único ou em combinação com outros antibióticos.

XI. Como é o manejo das infecções por MRSA em neonatos? Pustulose neonatal

74. Em casos leves com doença localizada, o tratamento tópico com mupirocina pode ser adequado em neonatos de termo e recém-nascidos novos (A-III).

75. Para a doença localizada em prematuros ou recém-nascidos com peso muito baixo ao nascer, ou na doença mais extensa, envolvendo múltiplos focos em recém-nascidos a termo, recomenda-se o uso de vancomicina ou clindamicina IV, ao menos inicialmente, até que a bacteremia seja excluída (A-II).

Sepse neonatal por MRSA

76. Recomenda-se o uso de vancomicina IV, com a dosagem descrita no *Red Book* (A-II) [160].

77. Clindamicina e linezolida são alternativas para as infecções não intravasculares (B-II).

A prevalência de MRSA aumentou de maneira constante desde que o primeiro isolado clínico foi descrito em 1961, com 94.360 casos estimados de doença invasiva por MRSA nos Estados Unidos em 2005 [5]. Inicialmente quase que exclusivamente associados aos serviços de saúde, em meados da década de 1990 relataram-se cepas de MRSA causando infecções comunitárias em indivíduos previamente saudáveis que não apresentavam fatores de risco associados aos serviços de saúde [6]. Diferentemente do MRSA-SS, os chamados isolados de MRSA-CA são susceptíveis a muitos antibióticos não β -lactâmicos. Além disso, são geneticamente distintos dos isolados de MRSA-SS e contêm um novo elemento cromossômico, o SCCmec IV, e a exotoxina leucocidina de Pantón-Valentine (LPV). A epidemiologia do MRSA tornou-se cada vez mais complexa, pois cepas de MRSA-CA e MRSA-SS se misturaram, tanto na comunidade como em instalações de serviços de saúde [7,8]. Como seria de se esperar, a doença por MRSA tem tido um enorme impacto clínico e econômico [9,10].

O amplo espectro da doença causada pelo MRSA inclui as IPPMs, a bacteremia e a endocardite, a pneumonia, as infecções ósseas e articulares, a doença do SNC, a síndrome de choque tóxico e a sepsé. O MRSA-CA foi a causa mais comum de IPPM em uma rede geograficamente diversa de departamentos de emergência nos Estados Unidos [11]. Contudo, pode haver diferenças na epidemiologia local a se considerar na implantação destas diretrizes. As IPPMs podem variar na sua apresentação clínica, de um simples abscesso ou uma celulite até infecções mais profundas de partes moles, como a piomiosite, a fasciíte necrotizante e a mediastinite como complicação de um abscesso retrofaríngeo [12–15]. A bacteremia acompanha a maioria (75%) dos casos de doença invasiva por MRSA [5]. Muitas manifestações distintas da doença já foram descritas, incluindo mas não se limitando a casos de endocardite infecciosa; abscessos miocárdico, perirrenal, hepático e esplênico; tromboflebite séptica com ou sem êmbolos pulmonares [16]; pneumonia necrotizante [17–21]; osteomielite complicada por abscessos subperiosteos; trombose venosa e bacteremia persistente [16, 22, 23]; infecções oculares graves, inclusive endoftalmite [24]; sepsé com púrpura fulminante [25] e síndrome de Waterhouse-Friderichsen [26].

Este Grupo de Especialistas abordou as seguintes questões clínicas nas Diretrizes de 2010:

- I. Como é o manejo das IPPMs na era do MRSA-CA?
- II. Como é o manejo das IPPMs recorrentes por MRSA?
- III. Como é o manejo da bacteremia e da endocardite infecciosa por MRSA?
- IV. Como é o manejo da pneumonia por MRSA?
- V. Como é o manejo das infecções ósseas e articulares por MRSA?
- VI. Como é o manejo das infecções do SNC por MRSA?
- VII. Qual é o papel dos tratamentos adjuvantes no tratamento das infecções por MRSA?
- VIII. Quais são as recomendações para a dosagem da vancomicina e o seu monitoramento?
- IX. Como os resultados dos exames de susceptibilidade à vancomicina devem ser usados para orientar o tratamento?
- X. Como é o manejo da bacteremia persistente por MRSA e das falhas terapêuticas da vancomicina em pacientes adultos?
- XI. Como é o manejo das infecções por MRSA em neonatos?

DIRETRIZES PRÁTICAS

“Diretrizes práticas são afirmações elaboradas sistematicamente para auxiliar os profissionais de saúde e os pacientes a tomar decisões quanto ao tratamento apropriado de circunstâncias clínicas específicas” [27]. Os atributos das boas diretrizes incluem a validade, a confiabilidade, a reprodutibilidade, a aplicabilidade clínica, a flexibilidade clínica, a clareza, o processo multidisciplinar, a revisão das evidências e a documentação [27].

METODOLOGIA

Composição do Grupo de Especialistas

O Comitê de Padrões e Diretrizes Práticas (SPGC) da IDSA convocou especialistas em doenças infecciosas de adultos e crianças com experiência no manejo de infecções por MRSA.

Revisão e Análise da Literatura

Nas diretrizes de 2010, o Grupo de Especialistas conduziu uma revisão e análise dos dados publicados desde 1961. Realizaram-se buscas computadorizadas no banco de dados PUBMED, por artigos publicados na literatura no idioma inglês, de 1961 a 2010, utilizando-se os termos “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*” ou “MRSA”, focando nos estudos em seres humanos, também foram incluídos estudos com modelos experimentais em animais e dados de estudos *in vitro*; muitas recomendações foram elaboradas com base em estudos de observação e pequenas séries de casos, combinados com a opinião dos membros do grupo de especialistas.

Visão Geral do Processo

Na avaliação das evidências referentes ao manejo das infecções por MRSA, o Grupo seguiu um processo utilizado no desenvolvimento de outras diretrizes da IDSA. O processo incluiu a ponderação sistemática da qualidade das evidências e do grau de recomendação (Tabela 1) [28].

Tabela 1. Peso da Recomendação e Qualidade das Evidências

Categoria/grau	Definição
Peso da recomendação	
A	Boas evidências apoiam a recomendação contra ou a favor do uso.
B	Evidências moderadas apoiam a recomendação contra ou a favor do uso.
C	Evidências fracas apoiam a recomendação.
Qualidade das evidências	
I	Evidências de um ou mais estudos clínicos adequadamente randomizados e controlados.
II	Evidências de um ou mais estudos clínicos bem desenhados, sem randomização; de estudos analíticos de coorte ou de caso-controle (preferencialmente de mais de um centro); de múltiplas séries temporais ou de resultados de experimentos não controlados.
III	Evidências de opiniões de autoridades respeitadas, baseadas na experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas.

NOTA. Adaptado de [28]. Reproduzido com permissão do *Minister of Public Works and Government Services* do Canadá.

Desenvolvimento do Consenso Baseado em Evidências

O Grupo se reuniu em sete ocasiões por meio de teleconferência para concluir o trabalho de elaboração das diretrizes, e também na *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)/Reunião da IDSA de 2008*. O objetivo dessas reuniões foi discutir as questões, atribuir as tarefas de redação e deliberar quanto às recomendações. Todos os membros do grupo participaram da preparação e revisão do esboço das diretrizes. Comentários de pares externos ao processo foram obtidos. As diretrizes foram revisadas e endossadas pela *Pediatric Infectious Disease Society*, pelo *American College of Emergency Physicians* e pela *American Academy of Pediatrics*. As diretrizes foram revisadas e aprovadas pelo SPGC da IDSA e pelo Conselho de Diretores da IDSA antes da sua divulgação.

Diretrizes e Conflitos de Interesses

Todos os membros do Grupo de Especialistas atenderam à política da IDSA a respeito dos conflitos de interesses, que requer a declaração de qualquer vínculo financeiro ou de outra natureza que possa ser interpretado como conflito real, potencial ou aparente. Os membros do Grupo de Especialistas forneceram à IDSA uma declaração de conflitos de interesses e foram solicitados a identificar vínculos com empresas que desenvolvem produtos que possam ser afetados pela promulgação das diretrizes. Foram solicitadas informações referentes a empregos, consultorias, posse de ações, honorários, fundos de pesquisas, testemunho de especialista e participação de comitês consultivos de empresas. O Grupo tomou decisões caso a caso quanto à eventual limitação de participação em decorrência de um conflito. Os possíveis conflitos estão listados na seção de Agradecimentos.

REVISÃO DA LITERATURA

Tratamento antimicrobiano

Clindamicina. A clindamicina está aprovada pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento de infecções graves por *S. aureus*. Embora não tenha sido aprovada especificamente para a infecção

por MRSA, tornou-se amplamente utilizada no tratamento de IPPM e tem sido usada com sucesso no tratamento das infecções invasivas por MRSA-CA susceptíveis em crianças, inclusive na osteomielite, na artrite séptica, na pneumonia e na linfadenite [22, 29–31]. Por ser bacteriostática, não é recomendada para as infecções intravasculares, como a endocardite infecciosa ou a tromboflebite séptica. A clindamicina tem excelente penetração tecidual, particularmente nos ossos e nos abscessos, embora a penetração no LCR seja limitada [32–34]. Os índices de susceptibilidade *in vitro* à clindamicina são mais altos para o MRSA-CA do que para o MRSA-SS [35], embora haja variação por região geográfica [29, 36, 37]. O teste da zona D é recomendado para detecção de resistência induzível à clindamicina em isolados resistentes à eritromicina e susceptíveis à clindamicina, e já está disponível [38]. A diarreia é o efeito adverso mais comum e ocorre em até 20% dos pacientes. A doença associada ao *Clostridium difficile* pode ocorrer mais frequentemente, em comparação com outros agentes orais [39]. A suspensão oral muitas vezes não é bem tolerada por crianças, embora essa situação possa ser superada com a adição de aromatizantes [40]. Sua categoria para uso na gravidez é B [41].

Daptomicina. A daptomicina é um antibiótico da classe dos lipopeptídeos que rompe a função da membrana celular por meio de uma ligação dependente de cálcio, resultando em atividade bactericida de maneira dependente da concentração. Está aprovada pelo FDA para adultos com bacteremia por *S. aureus*, endocardite infecciosa direita e IPPMc. Não deve ser usada no tratamento da pneumonia não hematogênica por MRSA, pois sua atividade é inibida pelo surfactante pulmonar. Possui alta ligação a proteínas (91%) e é excretada por via renal. O ponto de corte para susceptibilidade do *S. aureus* à daptomicina é de 1µg/ml ou menos. Isolados não susceptíveis surgiram durante o tratamento em associação com a insuficiência renal [42–45]. Embora o mecanismo de resistência não esteja claro, mutações em pontos únicos do *mprF*, o gene da lisilfosfatidilglicerol sintetase, estão frequentemente presentes em tais cepas [46]. A exposição prévia à vancomicina e CIMs elevadas da vancomicina foram associadas a aumentos das CIMs da daptomicina, sugerindo possível resistência cruzada [45, 47, 48]. Elevações da creatini-

na fosfoquinase (CPK), que raramente limitam o tratamento, ocorreram em pacientes que receberam 6 mg/kg/dia, mas não naqueles que receberam doses de 4 mg/kg/dia de daptomicina [49, 50]. Os pacientes devem ser observados quanto ao desenvolvimento de dor ou fraqueza muscular e os níveis de CPK devem ser dosados semanalmente, com um monitoramento mais frequente nos pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo tratamento concomitantemente com estatina. Diversos relatos de casos de pneumonia eosinofílica induzida pela daptomicina foram descritos [51]. A farmacocinética, a segurança e a eficácia da daptomicina em crianças ainda não foram estabelecidas e estão sendo pesquisadas [52]. A categoria da daptomicina para uso na gravidez é B.

Linezolida. A linezolida é uma oxazolidinona sintética e inibe o início da síntese proteica no ribossomo 50S. Está aprovada pelo FDA para adultos e crianças no tratamento de IPPM e da pneumonia nosocomial por MRSA. Possui atividade *in vitro* contra VISA e VRSA [53–55]. Sua biodisponibilidade oral é de 100%; portanto, o tratamento parenteral só deve ser administrado se houver problemas de absorção gastrointestinal ou se o paciente não for capaz de tomar medicações orais. A resistência à linezolida é rara, embora um surto de infecções por MRSA resistente à linezolida já tenha sido descrito [56]. A resistência ocorre tipicamente durante o uso prolongado, por meio de uma mutação no sítio de ligação do RNA ribossômico (RNAr) 23S com a linezolida [57] ou da metilação da adenosina mediada pelo gene *cfr* na posição 2503 do RNAr 23S [58, 59]. O uso prolongado é limitado pela toxicidade hematológica, ocorrendo a trombocitopenia mais frequentemente que a anemia e a neutropenia, a neuropatia periférica e óptica e a acidose láctica. Embora a mielossupressão seja geralmente reversível, a neuropatia periférica e a óptica não são reversíveis ou são apenas parcialmente reversíveis [60]. A linezolida é um inibidor fraco, não seletivo e reversível da monoamina oxidase e foi associada a uma síndrome serotoninérgica em pacientes que fazem uso concomitante de inibidores seletivos do receptor da serotonina [61]. A linezolida causa menos supressão da medula óssea em crianças do que em adultos [62]. Os eventos adversos mais comuns em crianças são a diarreia, vômitos, fezes amolecidas e náusea [63]. A linezolida em suspensão pode não ser tolerada por causa do sabor e pode não estar disponível em algumas farmácias. É considerada uma droga categoria C para uso na gravidez.

Quinupristina-Dalfopristina. A quinupristina-dalfopristina é uma combinação de dois antibióticos estreptogramínicos que inibe a síntese proteica. Está aprovada pelo FDA para IPPMc em adultos e crianças de mais de 16 anos de idade. Essa combinação tem sido utilizada como tratamento de resgate para infecções invasivas por MRSA no caso de falha terapêutica da vancomicina em adultos e crianças [64–66]. A sua toxicidade, incluindo artralguas, mialgias, náusea e reações relacionadas à infusão, tem limitado o seu uso. A quinupristina-dalfopristina é considerada categoria B para uso na gravidez.

Rifampicina. A rifampicina possui atividade bactericida contra o *S. aureus* e atinge níveis intracelulares elevados, além

de penetrar em biofilmes [67–69]. Graças ao rápido desenvolvimento de resistência, não deve ser utilizada como monoterapia, mas pode ser usada em combinação com outro antibiótico em situações selecionadas. O papel da rifampicina como tratamento adjuvante nas infecções por MRSA ainda não foi estabelecido definitivamente, e há uma carência de estudos clínicos controlados adequadamente dimensionados na literatura [120]. O uso potencial da rifampicina como tratamento adjuvante de infecções por MRSA é discutido em várias seções ao longo destas diretrizes. Vale observar que a dosagem da rifampicina varia muito na literatura, de 600 mg ao dia em dose única ou divididos em duas doses diárias até 900 mg ao dia divididos em duas ou três doses [70–74]. A variação da dosagem de rifampicina sugerida nestas diretrizes baseia-se nos limitados dados publicados e é considerada razoável com base na opinião dos especialistas. Novos estudos são necessários para se definir o papel e a dosagem ideal da rifampicina no manejo das infecções por MRSA.

Telavancina. A telavancina é um lipoglicopeptídeo de uso parenteral que inibe a síntese da parede celular ao ligar-se aos precursores da cadeia de peptidoglicanos, causando a despolarização da membrana celular [75]. Possui atividade bactericida contra MRSA, VISA e VRSA. Está aprovada pelo FDA para o tratamento de IPPMc em adultos e sua categoria para uso na gravidez é C. Os níveis de creatinina devem ser monitorados e a dosagem deve ser ajustada com base na depuração de creatinina, pois a nefrotoxicidade foi mais comumente relatada em pacientes tratados com telavancina do que naqueles tratados com vancomicina em dois estudos clínicos [75]. O monitoramento dos seus níveis séricos não está disponível.

Tetraciclina. A doxiciclina está aprovada pelo FDA para o tratamento de IPPM por *S. aureus*, embora não especificamente pelo MRSA. As tetraciclina possuem atividade *in vitro*, mas os dados sobre o seu uso no tratamento das infecções por MRSA são limitados. As tetraciclina parecem ser efetivas no tratamento da IPPM, mas faltam dados para apoiar o seu uso nas infecções mais invasivas [76]. A resistência a tetraciclina em isolados de MRSA-CA está associada primariamente ao tetK [77]. Embora o gene tet(M) confira resistência a todos os agentes dessa classe, o tet(K) confere resistência à tetraciclina [78] e resistência induzível à doxiciclina [79], sem impacto na susceptibilidade à minociclina. Portanto, a minociclina pode ser uma alternativa em tais casos. A minociclina está disponível em formulações de uso oral e parenteral. A tigeciclina é uma glicilciclina, derivada das tetraciclina, e está aprovada pelo FDA para uso em adultos com IPPMc e infecções intra-abdominais. Possui um elevado volume de distribuição e atinge altas concentrações em tecidos, com baixas concentrações séricas (< 1 µg/ml) [80]. Por esse motivo, e por sua atividade bacteriostática contra MRSA, deve ser usada com cautela no tratamento de pacientes com bacteremia. O FDA recentemente divulgou uma advertência para que agentes alternativos sejam considerados em pacientes com infecções graves, pois observou-se aumento da mortalidade por todas as causas em estudos clínicos fase III/

IV. As tetraciclina são drogas categoria D para uso na gravidez e não são recomendadas para crianças de menos de 8 anos de idade, pelo potencial de descoloração do esmalte dentário e redução do crescimento ósseo.

TMP-SMX. A combinação TMP-SMX não está aprovada pelo FDA para o tratamento de nenhuma infecção estafilocócica. Entretanto, como 95% a 100% das cepas de MRSA-CA são susceptíveis *in vitro* [81, 82], ela tornou-se uma opção importante para o tratamento ambulatorial da IPPM [83–85]. Uns poucos estudos, envolvendo primariamente o *S. aureus* susceptível à metilina (SASM), sugeriram um papel nas infecções ósseas e articulares [86–88]. Alguns relatos de casos [89] e um estudo randomizado indicam a possível eficácia no tratamento das infecções estafilocócicas invasivas, como a bacteremia e a endocardite [90]. A combinação TMP-SMX é efetiva no tratamento de IPPM purulenta em crianças [91]. Ela não foi avaliada no tratamento de infecções invasivas por MRSA-CA em crianças. Aconselha-se cuidado no uso de TMP-SMX para o tratamento de pacientes idosos, particularmente aqueles que recebem inibidores do sistema renina-angiotensina concomitantemente e aqueles com insuficiência renal crônica, por conta do aumento do risco de hipercalcemia [92]. Não se recomenda a associação TMP-SMX para mulheres no terceiro trimestre da gravidez, quando é considerada categoria C/D, ou em bebês de menos de dois meses de idade.

Vancomicina. A vancomicina tem sido a base do tratamento das infecções por MRSA. Entretanto, a sua eficácia passou a ser questionada, com preocupações em relação à sua atividade bactericida lenta, à emergência de cepas resistentes e a uma possível elevação progressiva da CIM (*MIC creep*) entre cepas susceptíveis [93–95]. A vancomicina elimina os estafilococos mais lentamente que os β -lactâmicos *in vitro*, particularmente com inoculações maiores (10^7 a 10^9 unidades formadoras de colônias) [96] e é claramente inferior aos β -lactâmicos no tratamento da bacteremia e da endocardite infecciosa por SASM [97–101]. A penetração tecidual é altamente variável e depende do grau de inflamação. Em particular, essa droga possui penetração limitada nos ossos [102], no fluido de revestimento epitelial pulmonar [103] e no LCR [104, 105]. A vancomicina é considerada categoria C para uso na gravidez [41]. A dosagem, o monitoramento no uso da vancomicina e os testes de susceptibilidade a essa droga são discutidos nas Seções VIII e IX.3

RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DE PACIENTES COM INFECÇÕES CAUSADAS POR MRSA

I. Como é o manejo das IPPMs na era do MRSA-CA? IPPM

1. Para o abscesso cutâneo, a incisão e drenagem constituem o tratamento inicial (A-II). Em abscessos simples ou furúnculos, é provável que apenas incisão e drenagem sejam suficientes, mas informações adicionais são necessárias para definir melhor o papel dos antibióticos, se é que existe, nessa situação.

2. Recomenda-se o tratamento antibiótico para abscessos associados às seguintes condições: doença grave ou extensa (por exemplo, envolvendo múltiplos locais de infecção) ou progressão rápida na presença de celulite associada, sinais e sintomas de doença sistêmica, presença de comorbidades ou imunossupressão, extremos da idade, abscesso em área de difícil drenagem (como face, mãos e genitália), flebite séptica associada e falta de resposta à incisão e drenagem isoladas (A-III).

3. Para pacientes ambulatoriais com celulite purulenta (como celulite associada a drenagem ou exsudato purulentos na ausência de abscesso drenável), recomenda-se o tratamento empírico para MRSA-CA enquanto se aguarda os resultados da cultura. O tratamento empírico para a infecção decorrente de estreptococos β -hemolíticos é provavelmente desnecessário (A-II). Recomenda-se o tratamento por 5 a 10 dias, mas a duração deve ser individualizada com base na resposta clínica do paciente.

4. Para pacientes ambulatoriais com celulite não purulenta (por exemplo, celulite sem drenagem ou exsudato purulentos sem abscesso associado), recomenda-se o tratamento empírico para a infecção por estreptococos β -hemolíticos (A-II). O papel do MRSA-CA é desconhecido. Recomenda-se a cobertura empírica para MRSA-CA em pacientes que não respondam ao tratamento com um β -lactâmico e pode ser considerada naqueles com toxicidade sistêmica. Recomenda-se o tratamento por 5 a 10 dias, mas a duração deve ser individualizada com base na resposta clínica do paciente.

5. Para a cobertura empírica do MRSA-CA em pacientes ambulatoriais com IPPM, são opções de antibióticos orais: clindamicina (A-II), TMP-SMX (A-II), uma tetraciclina (doxiciclina ou minociclina) (A-II) e linezolida (A-II). Se a cobertura para estreptococos β -hemolíticos e MRSA-CA for desejável, são opções: clindamicina somente (A-II) ou TMP-SMX ou uma tetraciclina em combinação com um β -lactâmico (como a amoxicilina) (A-II) ou linezolida isoladamente (A-II).

6. Não se recomenda o uso de rifampicina como agente único ou tratamento adjuvante para IPPMs (A-III).

7. Para pacientes hospitalizados com IPPM complicada (IPPMc, definida por infecções mais profundas de partes moles, infecções de feridas cirúrgicas/traumáticas, grandes abscessos ou celulites e úlceras ou queimaduras infectadas), em adição ao desbridamento cirúrgico e antibióticos de amplo espectro, o tratamento empírico para o MRSA deve ser considerado enquanto se aguarda os resultados da cultura. As opções incluem: vancomicina IV (A-I), linezolida VO/IV 600 mg duas vezes ao dia (A-I), daptomicina 4 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I), telavancina 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) e clindamicina 600 mg IV/VO três vezes ao dia (A-III). Um antibiótico β -lactâmico (como a cefazolina) pode ser considerado em pacientes hospitalizados com celulite não purulenta, com modificação para o tratamento ativo contra MRSA se não houver resposta clínica (A-II). Recomenda-se o tratamento por 7 a 14 dias, mas este deve ser individualizado com base na resposta clínica do paciente.

8. As culturas de abscessos e outras IPPMs purulentas são recomendadas em pacientes tratados com antibióticos, pacientes com infecção local grave ou sinais de doença sistêmica, pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento inicial ou se houver suspeita de um surto da doença (A-III).

Considerações Pediátricas

9. Para crianças com infecções cutâneas menores (como o impetigo) e lesões cutâneas secundariamente infectadas (como no eczema, úlceras ou lacerações), pode-se utilizar a mupirocina em pomada tópica a 2% (A-III).

10. Tetraciclina não devem ser usadas em crianças de menos de 8 anos de idade (A-II).

11. Em crianças hospitalizadas com IPPMc, recomenda-se o uso de vancomicina (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, o tratamento empírico com clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) é uma opção, se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, abaixo de 10%), com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças com 12 anos de idade ou mais e 10 mg/kg/dose VO/IV a cada oito horas para crianças de menos de 12 anos é uma alternativa (A-II).

Sumário das Evidências

O surgimento do MRSA-CA levou a um aumento dramático das consultas em pronto-socorro e das internações hospitalares por IPPMs [106, 107]. Para infecções cutâneas menores (como o impetigo) e lesões cutâneas infectadas secundariamente (como o eczema, as úlceras ou lacerações), a mupirocina em pomada tópica a 2% pode ser efetiva. Para abscessos cutâneos, o tratamento principal é a incisão e drenagem [108]. Para pequenos furúnculos, a aplicação de compressas quentes e úmidas, que ajudam a promover a drenagem, pode ser suficiente [109]. Ainda é controverso se os antibióticos proporcionam algum benefício adicional clinicamente significativo, mas a incisão e a drenagem provavelmente são adequadas para a maioria dos abscessos simples. Vários trabalhos, na sua maioria estudos de observação, indicam altos índices de cura (85% a 90%), com a utilização ou não de um antibiótico ativo [11, 81, 110–112]. Dois estudos clínicos randomizados recentemente publicados envolvendo pacientes adultos [113] e crianças [114] não mostraram diferença significativa nos índices de cura quando o uso de TMP-SMX foi comparado ao placebo. Contudo, houve uma sugestão de que os antibióticos poderiam prevenir o desenvolvimento de novas lesões a curto prazo. Dois estudos retrospectivos sugerem índices de cura mais altos com o uso de um antibiótico efetivo [85, 115]. Espera-se que novos estudos prospectivos de larga escala, atualmente em andamento, forneçam respostas mais definitivas a essas questões. O tratamento antibiótico é recomendado para o tratamento de abscessos associados às condições listadas na Tabela 2 [83, 116].

Os antibióticos orais que podem ser usados como tratamento empírico para o MRSA-CA incluem TMP-SMX, doxiciclina (ou minociclina), clindamicina e linezolida. Diversos estudos de observação [85, 117] e um pequeno estudo randomizado [84] sugerem a efetividade de TMP-SMX, doxiciclina e minociclina em tais infecções. A clindamicina é efetiva em crianças com IPPM por MRSA-CA [91, 118]. A linezolida foi aprovada pelo FDA para IPPM, mas não é superior a alternativas com custo mais baixo [119]. Por conta do provável desenvolvimento de resistência, a rifampicina não deve ser usada como monoterapia para o tratamento das infecções por MRSA. O uso adjuvante da rifampicina com outra droga ativa no tratamento de IPPMs não é recomendado na ausência de dados que indiquem um benefício desse uso [120].

A necessidade de se incluir uma cobertura contra estreptococos β -hemolíticos em adição à cobertura contra o MRSA-CA é controversa e pode variar, dependendo da epidemiologia local e do tipo de IPPM, conforme discutido mais adiante. Embora TMP-SMX, doxiciclina e minociclina tenham boa atividade *in vitro* contra MRSA-CA, a sua atividade contra estreptococos β -hemolíticos não está bem definida [121–123]. A clindamicina é ativa contra estreptococos β -hemolíticos, embora os índices de susceptibilidade possam variar de uma região para outra [85, 124, 125]. O teste da zona D é recomendado para isolados resistentes à eritromicina e susceptíveis à clindamicina, para detecção de resistência induzível à clindamicina. A relevância clínica da resistência induzível à clindamicina não está clara, pois a droga pode ainda ser efetiva para alguns pacientes com infecções leves. Entretanto, a sua presença deve impedir o uso de clindamicina nas infecções mais graves.

Os pacientes com celulite purulenta (celulite associada a drenagem ou exsudato purulentos na ausência de abscesso drenável) devem receber empiricamente antibióticos orais ativos contra MRSA-CA, enquanto se aguarda os resultados da cultura. Entre os pacientes com IPPM purulenta atendidos em 11 departamentos de emergência nos Estados Unidos, o MRSA-CA foi o organismo dominante, isolado em 59% dos pacientes, seguido do SASM (17%). Os estreptococos β -hemolíticos cor-

Tabela 2.

Condições nas quais a Terapia Antimicrobiana é Recomendada após Incisão e Drenagem de um Abscesso devido a <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina Associado à Comunidade
Doença grave ou extensa (por exemplo, envolvendo múltiplos locais de infecção) ou rápida progressão na presença de celulite associada
Sinais e sintomas de doença sistêmica
Comorbidades ou imunossupressão associadas (diabetes mellitus, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/aids, neoplasia)
Extremos da idade
Abscesso em área de difícil drenagem (como na face, mãos e genitália)
Flebite séptica associada
Falta de resposta à incisão e drenagem isoladamente

Tabela 3. Recomendações para o Tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA)

Manifestação	Tratamento	Dose em adultos	Dose pediátrica	Classe ^a	Comentário
Infecções de Pele e Partes Moles (IPPM)					
Abscessos, furúnculos, carbúnculos	Incisão e drenagem			A-II	Para abscessos ou furúnculos simples, provavelmente a incisão e drenagem são adequadas. Veja na Tabela 2 as condições para as quais se recomenda o tratamento antimicrobiano após a incisão e drenagem de abscesso por MRSA-CA.
Celulite purulenta (definida pela celulite associada a drenagem ou exsudato purulentos, na ausência de abscesso drenável)	Clindamicina	300 a 450 mg VO 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	A-II	A doença associada ao <i>Clostridium difficile</i> pode ocorrer mais frequentemente, em comparação com outros agentes orais.
	TMP-SMX	1 a 2 comprimidos de dose dobrada VO 2x/dia	Trimetoprima 4 a 6 mg/kg/dose, sulfametoxazol 20 a 30 mg/kg/dia VO a cada 12 horas	A-II	A combinação TMP-SMX possui categoria C/D para uso na gravidez e não é recomendada a mulheres no terceiro trimestre da gestação nem para crianças de menos de dois meses de idade.
	Doxiciclina	100 mg VO 2x/dia	≤ 45 kg: 2 mg/kg/dose VO a cada 12 horas; > 45 kg: dose adulta	A-II	As tetraciclina não são recomendadas para crianças de menos de 8 anos de idade e possuem categoria D para uso na gravidez.
	Minociclina	200 mg x 1 e depois 100 mg VO 2x/dia	4 mg/kg VO x 1, e depois 2 mg/kg/dose VO a cada 12 horas	A-II	
	Linezolida	600 mg VO 2x/dia	10 mg/kg/dose VO a cada 8 horas não se excedendo 600 mg/dose	A-II	Custo mais alto, em comparação com outras alternativas
Celulite não purulenta (definida por celulite sem drenagem ou exsudato purulento e sem abscesso associado)	β-lactâmico (por exemplo, cefalexina e dicloxacilina)	500 mg VO 1x/dia	Seguir orientação do <i>Red Book</i>	A-II	Recomenda-se o tratamento empírico para estreptococos β-hemolíticos (A-II). A cobertura empírica para MRSA-CA é recomendada em pacientes que não respondem ao tratamento com o β-lactâmico e pode ser considerada naqueles com toxicidade sistêmica.
	Clindamicina	300 a 450 mg VO 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	A-II	Dar cobertura para estreptococos β-hemolíticos e MRSA-CA
	β-lactâmicos (por exemplo, amoxicilina) e/ou TMP-SMX ou uma tetraciclina	Amoxicilina: 500 mg VO 3x/dia; veja orientações acima sobre a dosagem de TMP-SMX e tetraciclina	Seguir a orientação do <i>Red Book</i> ; veja orientações acima sobre a dosagem de TMP-SMX e tetraciclina	A-II	Cobertura para estreptococos β-hemolíticos e MRSA-CA
	Linezolida	600 mg VO 2x/dia	10 mg/kg/dose VO a cada 8 horas; não se excedendo 600 mg/dose	A-II	

Tabela 3. (Continuação)

Manifestação	Tratamento	Dose em adultos	Dose pediátrica	Classe ^a	Comentário
IPPM complicada	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	A-I / A-II	Cobertura para estreptococos β-hemolíticos e MRSA-CA
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo os 600 mg/dose	A-I / A-II	Para crianças de mais de 12 anos de idade, 600 mg VO/IV 2x/dia. Categoria C para uso na gestação.
	Daptomicina	4 mg/kg/dose IV 1x/dia	Estudo em andamento	A-I/ND	As doses que estão sendo avaliadas em crianças são de 5 mg/kg (12 a 17 anos de idade), 7 mg/kg (7 a 11 anos), 9 mg/kg (2 a 6 anos) (Clinicaltrials.gov NCT00711802). Categoria B para uso na gestação.
	Telavancina	10 mg/kg/dose IV 1x/dia	ND	A-I/ND	Categoria C para uso na gestação
	Clindamicina	600 mg VO/IV 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	A-III/A-II	Categoria B para uso na gestação
Bacteremia e endocardite infecciosa					
Bacteremia	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	A-II	A adição de gentamicina (A-II) ou rifampicina (A-I) à vancomicina não é recomendada rotineiramente.
	Daptomicina	6 mg/kg/dose IV 1x/dia	6 a 10 mg/kg/dose IV 1x/dia	A-I/C-III	Para pacientes adultos, alguns especialistas recomendam doses mais altas, de 8 a 10 mg/kg/dose IV 1x/dia (B-III). Categoria B para uso na gestação.
Endocardite infecciosa, valva nativa	Idem à bacteremia				
Endocardite infecciosa, valva prostética	Vancomicina e gentamicina e rifampicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas 1 mg/kg/dose IV a cada 8 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-III	
		300 mg VO/IV a cada 8 horas	1 mg/kg/dose IV a cada 8 horas 5 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas		
Bacteremia persistente	Veja no texto				
Pneumonia					
	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	A-II	
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo 600 mg/dose	A-II	Para crianças de mais de 12 anos, 600 mg VO/IV 2x/dia. Categoria C para uso na gestação.
	Clindamicina	600 mg VO/IV 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	B-III/A-I	Categoria B para uso na gestação.

Tabela 3. (Continuação)

Manifestação	Tratamento	Dose em adultos	Dose pediátrica	Classe ^a	Comentário
Infecções ósseas e articulares					
Osteomielite	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-II/A-II	O desbridamento cirúrgico e a drenagem de abscessos associados em partes moles constituem a base do tratamento (A-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg 1x/dia ou 300 a 450 mg 2x/ dia ao antibiótico escolhido (B-III). Para crianças de mais de 12 anos de idade, deve-se utilizar linezolida 600 mg VO/IV 2x/dia. Os comprimidos com potência simples e dupla de TMP-SMX contêm 80 e 160 mg de TMP, respectivamente. Para um adulto de 80 kg, dois comprimidos de potência dupla equivalem a uma dose de 4 mg/kg.
	Daptomicina	6 mg/kg/dose IV 1x/dia	6 a 10 mg/kg/dia IV 1x/dia	B-II/C-III	
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo 600 mg/dose	B-II/C-III	
	Clindamicina	600 mg VO/IV 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	B-III/A-II	
	TMP-SMX e rifampicina	3,5 a 4,0 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 a 12 horas	ND	B-II/ND	
		600 mg VO 1x/dia			
Artrite séptica	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-II/A-II	Deve-se realizar sempre a drenagem ou desbridamento do espaço articular (A-II)
	Daptomicina	6 mg/kg/dia IV 1x/dia	6 a 10 mg/kg/dose IV 1x/dia	B-II/C-III	
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo os 600 mg/dose	B-II/C-III	
	Clindamicina	600 mg VO/IV 3x/dia	10 a 13 mg/kg/dose VO a cada 6 a 8 horas, não se excedendo os 40 mg/kg/dia	B-III/A-II	
	TMP-SMX	3,5 a 4,0 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 a 12 horas	ND	B-II/ND	
Infecções de próteses articulares e implantes vertebrais	Veja no texto				
Infecções do sistema nervoso central					

Tabela 3. (Continuação)

Manifestação	Tratamento	Dose em adultos	Dose pediátrica	Classe ^a	Comentário
Meningite	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-II	Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg 1x/dia ou 300 a 450 mg 2x/dia à vancomicina para pacientes adultos (B-II). Para crianças de mais de 12 anos ou mais, linezolida 600 mg 2x/dia.
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo os 600 mg/dose	B-II	
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 a 12 horas	ND	C-III/ND	
Abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural vertebral	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-II	Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg 1x/dia ou 300 a 450 mg 2x/dia à vancomicina para pacientes adultos (B-III). Para crianças de 12 anos ou mais, linezolida 600 mg 2x/dia.
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo os 600 mg/dose	B-II	
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 a 12 horas	ND	C-III/ND	
Trombose séptica do seio cavernoso ou do seio venoso dural	Vancomicina	15 a 20 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas	15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas	B-II	Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg 1x/dia ou 300 a 450 mg 2x/dia à vancomicina para pacientes adultos (B-II). Para crianças de 12 anos ou mais, linezolida 600 mg 2x/dia.
	Linezolida	600 mg VO/IV 2x/dia	10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas, não se excedendo os 600 mg/dose	B-II	
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 a 12 horas	ND	C-III/ND	

NOTA. 1x/dia = uma vez ao dia; 2x/dia = duas vezes ao dia; 3x/dia = três vezes ao dia; IV = intravenoso; ND = dados não disponíveis; MRSA-CA = MRSA adquirido na comunidade; TMP-SMX = trimetoprima-sulfametoxazol; VO = via oral.

^aA classificação do peso da recomendação e da qualidade das evidências aplica-se a pacientes adultos e crianças, a menos que haja especificação em contrário. Uma barra (/) seguida pelo peso da recomendação e grau das evidências denota diferença na classificação pediátrica.

responderam a uma proporção muito menor (2,6%) dessas infecções [11]. Na celulite não purulenta (celulite sem drenagem ou exsudato purulentos e sem abscesso associado), pode-se considerar a realização de uma ultrassonografia para exclusão de abscessos ocultos [126, 127]. Na celulite não purulenta, a ausência de material para cultura representa um desafio inerente à capacidade de determinar a etiologia microbiológica e tomar decisões quanto à antibioticoterapia empírica. Na era pré-MRSA-CA, as pesquisas microbiológicas com biópsias do material obtido com aspiração por agulha ou *punch* da celulite não purulenta identificava os estreptococos β -hemolíticos e o *S. aureus* como principais patógenos. Na maioria dos casos, não se identificou uma etiologia bacteriana, mas o SASM foi o patógeno mais comum entre os casos de cultura positiva [128–133]. Um estudo retrospectivo caso-controle em crianças com celulite não purulenta observou que, em comparação com os β -lactâmicos, a clindamicina não proporcionou benefício adicional, enquanto a combinação TMP-SMX foi associada a índice de falha discretamente mais alto [134]. O único estudo prospectivo sobre celulite não passível de cultura entre pacientes hospitalizados observou que os estreptococos β -hemolíticos (diagnosticados por meio de testes sorológicos nas fases aguda e de convalescença para anticorpos anti-estreptolisina-O e anti-DNase-B ou resultados positivos de hemocultura) corresponderam a 73% dos casos. Apesar da falta de etiologia identificável em 27% dos casos, o índice de resposta clínica geral ao tratamento com β -lactâmicos foi de 96% [135]. Embora pesquisas adicionais sejam necessárias para caracterizar a microbiologia da celulite não purulenta, os dados atualmente disponíveis sugerem que os estreptococos β -hemolíticos podem ser o patógeno primário nesses casos. A contribuição relativa do MRSA-CA, em comparação com os estreptococos β -hemolíticos e o SASM, continua desconhecida, mas a cobertura empírica contra MRSA-CA é recomendada para aqueles que não respondem à monoterapia com β -lactâmico e pode ser considerada para os pacientes com toxicidade sistêmica.

Para pacientes com toxicidade sistêmica e/ou infecção rapidamente progressiva ou com piora, apesar de receber os antibióticos orais adequados, recomenda-se o manejo com internação e intervenção cirúrgica. Diversos antibióticos com atividade contra o MRSA foram aprovados pelo FDA para o tratamento de pacientes adultos com IPPMc, como as infecções de partes moles profundas, as infecções em ferimentos cirúrgicos e/ou traumáticos, abscessos maiores, celulite, úlceras infectadas e queimaduras: vancomicina, linezolida, daptomicina, tigeciclina e telavancina [50, 136–138]. Por conta de uma recente advertência divulgada pelo FDA, indicando aumento do risco de mortalidade por todas as causas com a tigeciclina, em comparação com outras drogas numa análise de estudos clínicos agrupados, essa droga não foi incluída nestas diretrizes, considerando-se a disponibilidade de múltiplas alternativas ativas contra o MRSA. A ceftarolina, uma nova cefalosporina, pode estar disponível

no futuro próximo para o tratamento da IPPMc, após revisão do FDA. Em comparação com a vancomicina, nenhum desses agentes mais recentes demonstrou superioridade no desfecho primário de cura clínica. Os dados publicados sobre o uso da clindamicina em adultos com IPPMc por MRSA são limitados. As opções para o tratamento da IPPMc em crianças incluem a clindamicina e a linezolida [13, 139]. Para pacientes hospitalizados com celulite não purulenta, um antibiótico β -lactâmico (como a cefazolina) pode ser considerado, com modificação para um agente ativo contra o MRSA se não houver resposta clínica [135].

A duração do tratamento para a IPPM ainda não foi bem definida, embora não se tenham observado diferenças de resultados entre pacientes adultos com celulite não complicada que receberam 5 ou 10 dias de tratamento em um estudo randomizado e controlado [140]. Nos estudos de aprovação pelo FDA para o tratamento da IPPM, os pacientes foram tratados tipicamente por 7 a 14 dias. A duração do tratamento deve ser individualizado com base na resposta clínica do paciente.

II. Como é o manejo das IPPMs recorrentes por MRSA?

IPPMs recorrentes

12. Recomenda-se lançar mão de mensagens educativas de prevenção sobre higiene pessoal e cuidados adequados com ferimentos a todos os pacientes com IPPM. Devem-se fornecer instruções para:

- i. Manter os ferimentos drenantes cobertos com bandagens limpas e secas (A-III).
- ii. Manter boa higiene pessoal com banhos regulares e lavagem das mãos com água e sabão ou gel para mãos à base de álcool, particularmente após o contato com a pele infectada ou um item que tenha tido contato direto com um ferimento drenante (A-III).
- iii. Evitar a reutilização ou o uso compartilhado de itens pessoais (como lâminas de barbear descartáveis, lençóis e toalhas) que tenham entrado em contato com a pele infectada (A-III).

13. Medidas de higiene ambiental devem ser consideradas nos casos de pacientes com IPPM recorrente, no ambiente doméstico ou na comunidade:

- i. Concentrar os esforços de limpeza nas superfícies mais tocadas (isto é, aquelas que entram em contato frequente com a pele desnuda das pessoas todos os dias, como balcões, maçanetas, banheiras e assentos sanitários) que possam entrar em contato com a pele desnuda ou infecções não cobertas (C-III).
- ii. Produtos de limpeza ou detergentes disponíveis no comércio, apropriados para a superfície a ser limpa, devem ser usados de acordo com as instruções da embalagem na limpeza de rotina das superfícies (C-III).

14. A descolonização pode ser considerada em casos selecionados, se:

i. O paciente desenvolver uma IPPM recorrente, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III).

ii. Houver transmissão contínua entre os membros da casa ou outros contactantes próximos, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III).

15. As estratégias de descolonização devem ser oferecidas em conjunto com o reforço continuado das medidas de higiene e podem incluir as seguintes medidas:

i. Descolonização nasal com mupirocina duas vezes ao dia por 5 a 10 dias (C-III).

ii. Descolonização nasal com mupirocina duas vezes ao dia por 5 a 10 dias e esquemas de descolonização corporal tópica com uma solução antisséptica para a pele (por exemplo, com clorexidina) por 5 a 14 dias ou em banhos de água sanitária diluída (para esses banhos, pode-se considerar o uso de uma colher de sopa 4 litros de água [ou ¼ de xícara por ¼ da banheira ou 50 litros de água] em um banho de 15 minutos duas vezes por semana, por cerca de três meses) (C-III).

16. O tratamento antimicrobiano oral é recomendado apenas para o tratamento da infecção ativa e não é recomendado rotineiramente para a descolonização (A-III). Um agente oral em combinação com a rifampicina, se a cepa for susceptível, pode ser considerado para a descolonização, se as infecções recorrerem apesar das medidas acima (C-III).

17. Em caso de suspeita de transmissão domiciliar ou interpessoal:

i. Recomenda-se medidas de higiene pessoal e ambiental aos pacientes e aos contactantes (A-III).

ii. Os contactantes devem ser avaliados quanto à evidência de infecção por *S. aureus*:

a. Os contactantes sintomáticos devem ser avaliados e tratados (A-III); estratégias de descolonização corporal tópica podem ser consideradas após o tratamento da infecção ativa (C-III).

b. A descolonização nasal e corporal tópica de contactantes domiciliares assintomáticos pode ser considerada (C-III).

18. O papel das culturas no manejo de pacientes com IPPMs recorrentes é limitado:

i. A coleta de culturas antes da descolonização não é recomendada rotineiramente, se ao menos uma das infecções prévias tiver sido documentada como devida ao MRSA (B-III).

ii. Culturas de vigilância após um esquema de descolonização não são recomendadas rotineiramente na ausência de uma infecção ativa (B-III).

Sumário das Evidências

Poucos estudos permitem orientar a elaboração de recomendações baseadas em evidências para o manejo da IPPM recorrente por MRSA-CA. Embora não haja uma definição padronizada, a maioria dos especialistas define a doença recorrente como aquela

em que há dois ou mais episódios discretos de IPPM em diferentes locais em um período de 6 meses. A patogênese da infecção recorrente não está clara e provavelmente envolve uma complexa interrelação entre o patógeno, a colonização do hospedeiro, o comportamento do paciente e exposições ambientais [141]. Este Grupo de Especialistas sugere uma abordagem multifacetada com o envolvimento ativo do paciente em medidas de higiene pessoal e ambiental aplicáveis aos ambientes doméstico e da comunidade [142], que atenda também às preferências individuais. A pele infectada e os ferimentos drenantes devem ser cobertos, e deve-se evitar o uso compartilhado de objetos pessoais. Os produtos de limpeza e detergentes disponíveis comercialmente devem ser utilizados para as superfícies que entram em contato frequente com a pele desnuda das pessoas todos os dias.

Considerando-se o possível papel da colonização na patogênese da IPPM recorrente, as estratégias de prevenção têm focalizado também a descolonização, o uso de agentes antimicrobianos ou antissépticos para suprimir ou eliminar o *S. aureus* nos portadores como meio de se prevenir a autoinfecção ou a transmissão. As medidas de descolonização podem ser consideradas para pacientes com múltiplas IPPMs recorrentes, apesar de medidas de higiene ou quando há transmissão continuada em um grupo bem definido de pessoas [83]. Embora as estratégias de descolonização sejam utilizadas frequentemente, não há dados publicados que apoiem a sua eficácia em pacientes com IPPM recorrente por MRSA. O esquema ideal, a sua frequência ou aplicação e a duração do tratamento não estão claros. Além disso, não se sabe se essas medidas podem selecionar ou resultar em substituição das cepas existentes por cepas mais resistentes ou virulentas.

Embora a mupirocina pareça ser efetiva na redução da colonização por MRSA, não se demonstrou de maneira conclusiva que ela previne infecções entre portadores nasais [143,144], embora a maioria dos estudos tenha incluído pacientes no ambiente do serviço de saúde, onde as evidências de benefício são limitadas a certas populações de alto risco. Uma revisão da Cochrane observou que a mupirocina foi associada a redução das infecções nosocomiais por *S. aureus* (na maioria, MRSA), inicialmente entre os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou em diálise [145]. Não se observou benefício nos dois estudos que incluíram pacientes não cirúrgicos e portadores de MRSA [146, 147]. A combinação de mupirocina e sabão de clorexidina reduziu o índice de infecções no local da cirurgia entre os portadores nasais de MRSA [148]. Somente um pequeno estudo clínico examinou o papel da mupirocina no manejo da IPPM recorrente por SASM; um ciclo de cinco dias de mupirocina, seguido pela aplicação repetida mensalmente por um ano, reduziu a prevalência de colonização nasal e o número de casos de IPPM recorrente [149]. Um estudo conduzido na era do MRSA-CA observou que, embora a mupirocina tenha diminuído a prevalência de colonização nasal, não reduziu a incidência de IPPM pela primeira vez, em comparação com o placebo [150]. Ainda que não pareça ser generalizada, uma alta

prevalência de resistência à mupirocina foi relatada entre isolados de MRSA em alguns ambientes comunitários [151]. Por conta da falta de pontos de corte estabelecidos pelo FDA para a mupirocina, juntamente com a disponibilidade limitada de testes comerciais nos Estados Unidos, não é possível fornecer recomendações específicas sobre o teste de susceptibilidade à mupirocina para pacientes individuais neste momento. Os laboratórios clínicos que desejam realizar testes de susceptibilidade podem considerar a validação de ensaios preparados no próprio laboratório, como de reação em cadeia de polimerase ou de disco-difusão [152]. O papel de outros locais de colonização no desenvolvimento da infecção ou da doença recorrente é desconhecido, e a eliminação da colonização nasal somente pode ser insuficiente. A colonização em outros locais além do nariz, como a virilha, as axilas e o reto, é mais comum entre aqueles com MRSA-CA do que naqueles com SASM-AC ou MRSA-SS [153], embora possa ser difícil distinguir a verdadeira colonização da contaminação transitória nesses locais, por causa da infecção ativa.

A possível efetividade do uso de antissépticos tópicos na pele, como a clorexidina e o hexaclorofeno, é extrapolada a partir de dados sobre surtos na comunidade, segundo os quais, quando utilizados juntamente com outras intervenções, previnem a continuidade da transmissão e da infecção [154–158]. Quando usada isoladamente, a clorexidina não parece ser efetiva. Um estudo randomizado recente não observou impacto do uso de lenços impregnados com clorexidina nos índices de IPPM [159] e, no máximo, essa medida parece ter um efeito transitório na colonização, ocorrendo a recolonização logo após a descontinuação do seu uso [161]. O hexaclorofeno não deve ser usado em crianças de menos de dois meses de idade, pois foi associado a desfechos neurológicos adversos em recém-nascidos. A adição de água sanitária à água da banheira já foi usada previamente para o tratamento da IPPM recorrente em crianças com eczema [162]. *In vitro*, numa concentração equivalente a ½ xícara de água sanitária em ¼ da banheira (50 litros) de água, o hipoclorito de sódio elimina o MRSA-CA após 5 minutos [163]. Alguns especialistas sugerem que os banhos com água sanitária a uma concentração de 1 colher de sopa em 4 litros de água do banho (¼ de xícara por ¼ da banheira de água) por 15 minutos, duas vezes por semana durante cerca de três meses, são bem tolerados e podem ser efetivos. Considerando-se a possibilidade de irritação da pele se a diluição não for adequada, devem-se fornecer instruções muito claras para esses banhos.

Nenhum estudo clínico avaliou o papel dos antimicrobianos orais para o tratamento da IPPM recorrente por MRSA-CA. Uma revisão da Cochrane não observou benefício de antibióticos orais para a erradicação da colonização por MRSA em pacientes no ambiente dos serviços de saúde, em comparação com o placebo, a ausência de tratamento ou antibióticos tópicos. Nenhum desses estudos examinou o seu impacto nos índices de infecção [164]. Uma revisão sistemática de estudos controlados comparativos observou que uma combinação baseada na

rifampicina, comparada a monoterapia com outros antibióticos orais, apresentou maior probabilidade de erradicar o *S. aureus* nos portadores, mas novamente nenhum estudo examinou os índices de infecção como desfecho [165]. As duas revisões observaram o surgimento de resistência à rifampicina e eventos adversos associados aos agentes sistêmicos.

Enquanto se aguardam orientações oriundas de estudos clínicos em andamento, este Grupo de Especialistas sugere o uso da mupirocina isoladamente ou em estratégia combinada de mupirocina e antissépticos tópicos (como a clorexidina e os banhos de água sanitária diluída) se a descolonização estiver sendo considerada. A dosagem e a duração ideais de tais esquemas são desconhecidos; as dosagens sugeridas baseiam-se em vários estudos clínicos em andamento [166–168]. Os antimicrobianos orais não são recomendados rotineiramente para a descolonização; eles devem ser considerados somente nos pacientes que continuam a apresentar infecções apesar das outras medidas. Se prescritos para descolonização, o esquema e a duração ideais são desconhecidos, embora uma combinação à base de rifampicina (por exemplo com TMP-SMX ou doxiciclina) seja sugerida e administrada em ciclos breves (por exemplo, de 5 a 10 dias) para reduzir a possibilidade de desenvolvimento de resistência. Medidas de higiene devem ser reforçadas e o esquema oral pode ser oferecido em associação com um antisséptico tópico, como a clorexidina [169]. Estudos adicionais são necessários para orientar a prevenção da IPPM recorrente.

III. Como é o manejo da bacteremia e da endocardite infecciosa por MRSA?

Bacteremia e Endocardite Infecciosa, Valva Nativa

19. Para adultos com bacteremia não complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura e os seguintes requisitos: exclusão de endocardite; sem próteses implantadas; hemoculturas de acompanhamento realizadas em espécimes obtidas 2 a 4 dias após o exame inicial sem crescimento de MRSA; defervescência dentro de 72 horas após o início do tratamento efetivo; sem evidências de metástases da infecção), recomenda-se o uso de vancomicina (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) por no mínimo 2 semanas. Para a bacteremia complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura que não preenchem os critérios para bacteremia não complicada), recomendam-se 4 a 6 semanas de tratamento, dependendo da extensão da infecção. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-III).

20. Para adultos com endocardite infecciosa, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) por 6 semanas. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-III).

21. A adição de gentamicina à vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-II).

22. A adição de rifampicina à vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-I).

23. Deve-se realizar investigação clínica para identificação da fonte e extensão da infecção, com eliminação e/ou desbridamento de outros locais de infecção (A-II).

24. Hemoculturas adicionais são recomendadas, de 2 a 4 dias após as culturas positivas, e se necessárias posteriormente, para documentar o fim da bacteremia (A-II).

25. Recomenda-se a realização de ecocardiografia para todos os pacientes adultos com bacteremia. A ETE é preferível à ETT (A-II).

26. A avaliação para cirurgia de substituição da valva é recomendada se houver uma grande lesão vegetativa (mais de 10 mm de diâmetro), ocorrência de mais de um evento embólico nas primeiras duas semanas de tratamento, insuficiência valvular grave, perfuração ou deiscência valvular, insuficiência cardíaca descompensada, abscesso perivalvular ou miocárdico, aparecimento de bloqueio de condução cardíaca, ou na presença de febre ou bacteremia persistentes (A-II).

Endocardite Infecciosa, Prótese Valvular

27. Vancomicina IV mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas por no mínimo 6 semanas, mais gentamicina 1 mg/kg/dose IV a cada 8 horas por 2 semanas (B-III).

28. Recomenda-se avaliação precoce de cirurgia para substituição da valva (A-II).

Considerações pediátricas

29. Em crianças, recomenda-se o uso de vancomicina 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas para o tratamento da bacteremia e da endocardite infecciosa (A-II). A duração do tratamento pode variar de 2 a 6 semanas, dependendo da fonte, da presença de infecção intravascular e de focos metastáticos de infecção. Os dados referentes à segurança e eficácia de agentes alternativos em crianças são limitados, embora a daptomicina 6 a 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia possa ser uma opção (C-III). Não se deve utilizar a clindamicina ou a linezolida se houver suspeita de endocardite infecciosa ou fonte intravascular de infecção, mas esses agentes podem ser considerados em crianças cuja bacteremia desapareça rapidamente e não esteja relacionada a um foco intravascular (B-III).

30. Os dados são insuficientes para se apoiar o uso de rotina da combinação terapêutica com rifampicina ou gentamicina em crianças com bacteremia ou endocardite infecciosa (C-III); a decisão de se utilizar a combinação deve ser avaliada caso a caso.

31. Recomenda-se a realização de ecocardiograma em crianças com cardiopatia congênita, bacteremia por mais de 2 a 3 dias ou outros achados clínicos sugestivos de endocardite (A-III).

Sumário das Evidências

A bacteremia por MRSA e a endocardite infecciosa são doenças graves associadas a elevada morbidade e mortalidade de 30% a 37% para a endocardite por MRSA [170, 171]. Além do tratamento antimicrobiano, a fonte e a extensão da infecção, incluindo focos embólicos ou metastáticos, devem ser determinados por meio de história e exame físico cuidadosos e por exames de imagem, com remoção ou desbridamento sempre que possível. A vancomicina é a base do tratamento para a bacteremia por MRSA e da endocardite. Entretanto, em comparação com os agentes β -lactâmicos, a vancomicina é menos efetiva para o tratamento da bacteremia e da endocardite por SASM [98, 99]. Embora a rifampicina ou a gentamicina sejam ocasionalmente usadas em combinação com a vancomicina para melhorar os resultados, os dados clínicos não apoiam essa prática. Em um estudo, a duração da bacteremia foi mais longa no grupo de tratamento combinado com rifampicina do que no grupo de monoterapia com vancomicina [172]. O uso de tratamento combinado com rifampicina em um estudo de endocardite em valva nativa por *S. aureus* não melhorou os resultados, mas foi associado a efeitos adversos hepáticos, à interações medicamentosas e ao surgimento de resistência [173]. O uso de gentamicina em baixa dose por um período curto, associada à vancomicina no tratamento da bacteremia e da endocardite em valva nativa por MRSA, foi associado ao aumento do risco de nefrotoxicidade [49, 174]; a duração de bacteremia foi comparável à observada com vancomicina em monoterapia [172]. A recomendação para o tratamento da endocardite em valva protética por MRSA com vancomicina, gentamicina e rifampicina baseia-se em pequenos estudos retrospectivos sobre estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina [175, 176] e nas Diretrizes para Endocardite Infecciosa da *American Heart Association* (AHA) [74].

A daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia é uma alternativa à vancomicina para adultos no tratamento da bacteremia ou endocardite por MRSA. Em um estudo randomizado, ela não foi inferior à gentamicina em dose baixa inicial associada à vancomicina ou a uma penicilina anti-estafilocócica [49]. O surgimento de susceptibilidade reduzida à daptomicina foi observado em vários pacientes tratados com daptomicina, que apresentaram falha terapêutica, a maioria dos quais com infecções profundas ou endocardite esquerda. Como sua ação bactericida depende da concentração, alguns especialistas recomendam dose de até 8 a 10 mg/kg, o que parece ser seguro, embora estudos adicionais sejam necessários [177,178]. Não se sabe se essa estratégia com doses mais altas previne o surgimento de resistência [179–181] ou melhores resultados, mas a questão está sendo investigada. Embora a daptomicina não deva ser utilizada em pacientes com pneumonia por causa da sua inativação pelo surfactante pulmonar [182], ela pode ser usada na embolia pulmonar séptica [183]. A segurança e eficácia da daptomicina em crianças não foram estabelecidas, mas ela pode ser efetiva quando administrada em combinação com outros agentes em crianças com infecções disseminadas

por MRSA associadas a bacteremia prolongada [184]. Doses de 8 a 10 mg/kg parecem ser seguras em crianças, embora estudos adicionais sejam necessários [185]. Quinopristina-dalfopristina, linezolida, TMP-SMX e telavancina não são recomendados como tratamento de primeira linha para a bacteremia por MRSA. O seu papel como agentes de resgate para a bacteremia persistente por MRSA é discutida na Seção X.

A duração do tratamento da bacteremia por MRSA é baseada em diversos fatores. Pacientes que receberam menos de 14 dias de tratamento, inclusive aqueles com bacteremia associada ao cateter, apresentaram índices de sucesso mais baixos que aqueles que receberam um tratamento mais longo [186, 187]. Para adultos, a duração mínima recomendada para o tratamento da bacteremia não complicada é de 2 semanas, definida por (1) exclusão de endocardite, (2) sem próteses implantadas (como valvas prostéticas, dispositivos cardíacos e artroplastias), (3) culturas de acompanhamento com amostras de sangue, colhidas 2 a 4 dias após o exame inicial, sem crescimento de MRSA, (4) defervescência dentro de 72 horas após o início do tratamento e (5) sem evidências de focos metastáticos de infecção [49, 188]. Se os critérios acima não forem preenchidos, recomendam-se 4 a 6 semanas de tratamento para a bacteremia complicada, dependendo da extensão da infecção; durações mais prolongadas podem ser necessárias para o tratamento daqueles com eliminação mais lenta da bacteremia. Não se sabe se todo o ciclo deve ser administrado por via parenteral; são limitados os dados sobre o uso inicial de ciprofloxacina em combinação com rifampicina oral em pacientes com endocardite direita por SASM [189, 190]. Na ausência de estudos adicionais entre os pacientes com MRSA, a transição do tratamento parenteral para o oral deve ser feito com cautela e somente naqueles com bacteremia não complicada.

A ETE é preferível em adultos com bacteremia por MRSA, por sua superioridade, em comparação com a ETT, para detecção de lesões vegetativas [191–193] e identificação de complicações, como abscessos intracardíacos e perfuração valvular [194]. Em crianças jovens, a ETT provavelmente é adequada, considerando-se a parede torácica pouco espessa. O ecocardiograma não é recomendado rotineiramente para crianças jovens, exceto naquelas com cardiopatia congênita, bacteremia com duração de mais de 2 a 3 dias ou outros achados clínicos sugestivos de endocardite [195]. Em pacientes com bacteremia por MRSA e dispositivos intravasculares ou próteses infectados, um índice mais alto de recorrências e mortalidade foi associado aos casos em que não se removeram os materiais infectados [196, 197]. O manejo das infecções relacionadas a dispositivos cardíacos foi recentemente revisado nas diretrizes de 2010 da AHA sobre infecções em dispositivos eletrônicos cardiovasculares implantáveis [198]. Os pacientes com endocardite devem ser avaliados quanto a uma substituição, com base em critérios clínicos e ecocardiográficos, de acordo com as diretrizes da AHA [74, 199]; os dados sugerem que os pacientes com endocardite estafilocócica podem beneficiar-se de intervenção cirúrgica precoce [200–204].

IV. Como é o manejo da pneumonia por MRSA?

Pneumonia

32. Para pacientes hospitalizados com pneumonia grave adquirida na comunidade, definida por um dos seguintes requisitos: (1) necessidade de internação em UTI, (2) infiltrados necrotizantes ou cavitários, ou (3) empiema, recomenda-se o tratamento empírico para MRSA, enquanto se aguarda os resultados da cultura de escarro e/ou sangue (A-III).

33. Para a pneumonia por MRSA-SS ou por MRSA-CA, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II) ou linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (A-II) ou clindamicina 600 mg VO/IV três vezes ao dia (B-III), se a cepa for susceptível, por 7 a 21 dias, dependendo da extensão da infecção.

34. Em pacientes com pneumonia por MRSA complicada por empiema, deve-se usar o tratamento antimicrobiano contra o MRSA associado aos procedimentos de drenagem (A-III).

Considerações Pediátricas

35. Em crianças, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, pode-se usar a clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) como tratamento empírico se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, menos de 10%), com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças acima de 12 anos de idade e 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de até 12 anos de idade é uma alternativa (A-II).

Sumário das Evidências

Embora continue sendo uma etiologia incomum da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), o MRSA surgiu como causa de PAC grave [17–21], particularmente no contexto de um quadro gripal precedente ou concomitante, embora não exclusivamente nesses casos [205]. O tratamento empírico para MRSA deve ser considerado em pacientes com PAC grave, definida por um dos seguintes itens: (1) necessidade de internação em UTI, (2) infiltrados necrotizantes ou cavitários, ou (3) empiema. A cobertura empírica para MRSA deve ser descontinuada se não houver crescimento do organismo nas culturas de escarro ou sangue.

Altos índices de falha terapêutica foram observados no tratamento da pneumonia por MRSA, particularmente na pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) [206–208], o que foi atribuído à baixa penetração da vancomicina no tecido pulmonar e no fluido de revestimento epitelial pulmonar [209]. A adição de rifampicina à vancomicina no tratamento da infecção por MRSA-SS parece melhorar os resultados clínicos, em comparação com o tratamento feito somente com a vancomicina, num pequeno estudo aberto randomizado, e a questão merece estudos adicionais [210]. A linezolida é uma alternativa à vancomicina para o tratamento da pneumonia por MRSA,

atingindo níveis mais altos no fluido de revestimento epitelial pulmonar do que no plasma [211]. A linezolida e a vancomicina foram associadas a índices de cura comparáveis em dois estudos prospectivos envolvendo pacientes adultos com pneumonia nosocomial [212, 213]; uma análise retrospectiva agrupada de subgrupos com casos de MRSA nesses estudos observou índices de cura mais altos e maior sobrevida no braço da linezolida [214]. Um estudo randomizado comparando a linezolida à vancomicina no tratamento da PAV por MRSA não observou diferença significativa nos índices de resposta microbiológica iniciais [215]. Portanto, não está claro se uma droga é definitivamente superior à outra no tratamento da PAV por MRSA, e estudos adicionais estão em andamento. A linezolida não foi comparada à vancomicina no tratamento da PAV em crianças.

A clindamicina é uma alternativa à vancomicina para o tratamento da pneumonia por MRSA em crianças [29], e os dados sobre o seu uso em adultos são limitados [205]. Os dados são insuficientes para se fazer uma recomendação a favor ou contra o uso de inibidores da síntese proteica (por exemplo, uma toxina), como a clindamicina ou a linezolida, como tratamento adjuvante para a pneumonia por MRSA; esse tópico é mais discutido na Seção VII. As fluoroquinolonas podem ter atividade contra alguns isolados de MRSA-CA, mas não são recomendados rotineiramente, pois pode surgir resistência com a monoterapia. Um pequeno estudo randomizado observou que a combinação TMP-SMX foi efetiva como profilaxia para a PAV por MRSA em pacientes com queimaduras [216], mas estudos adicionais são necessários para se determinar o seu papel na pneumonia por MRSA.

V. Como é o manejo das infecções ósseas e articulares por MRSA? Osteomielite

36. O desbridamento cirúrgico e a drenagem dos abscessos de partes moles associados constituem a base do tratamento e devem ser realizados sempre que possível (A-II).

37. A via de administração ideal para a antibioticoterapia ainda não foi estabelecida. Pode-se usar o tratamento parenteral ou oral, ou o tratamento inicial parenteral seguido do tratamento oral, dependendo das circunstâncias individuais do paciente (A-III).

38. Os antibióticos disponíveis para a administração parenteral incluem a vancomicina IV (B-II) e a daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (B-II). Algumas opções de antibióticos com vias de administração parenteral e oral: TMP-SMX 4 mg/kg/dose de TMP duas vezes ao dia em combinação com rifampicina 600 mg uma vez ao dia (B-II), linezolida 600 mg duas vezes ao dia (B-II) e clindamicina 600 mg a cada 8 horas (B-III).

39. Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg por dia ou 300 a 450 mg VO duas vezes por dia ao antibiótico escolhido acima (B-III). Para pacientes com bacteremia concomitante, a rifampicina deve ser adicionada após o fim da bacteremia.

40. A duração ideal do tratamento da osteomielite por MRSA é desconhecida. Recomenda-se um ciclo mínimo de

8 semanas (A-II). Alguns especialistas sugerem um período adicional de 1 a 3 meses (e possivelmente mais longo na infecção crônica, ou se não for realizado desbridamento) com tratamento combinado à base de rifampicina com TMP-SMX, doxiciclina-minociclina, clindamicina ou uma fluoroquinolona, escolhido com base na susceptibilidade da cepa (C-III).

41. A ressonância magnética (RM) com gadolínio é o exame de imagem de escolha, principalmente para a detecção da osteomielite inicial e associada à doença em partes moles (A-II). A VHS e/ou o nível de PCR podem ser úteis para orientar a resposta ao tratamento (B-III).

Artrite Séptica

42. A drenagem ou desbridamento do espaço articular deve ser realizado sempre (A-II).

43. Na artrite séptica, siga as opções de antibiótico para a osteomielite (recomendação 37 acima). Sugere-se um ciclo de 3 a 4 semanas de tratamento (A-III).

Infecções osteoarticulares relacionadas a próteses

44. Nas infecções articulares precoces (menos de 2 meses após a cirurgia) ou infecções tardias em próteses articulares com implante estável e curta duração dos sintomas (3 semanas ou menos) e desbridamento (com retenção da prótese), iniciar tratamento parenteral (de acordo com as recomendações para osteomielite) mais rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg VO duas vezes ao dia por 2 semanas, seguido de rifampicina mais uma fluoroquinolona, TMP-SMX, uma tetraciclina ou clindamicina por 3 a 6 meses para as próteses de quadril e joelho, respectivamente (A-II). O desbridamento imediato com remoção da prótese sempre que possível é recomendado para os implantes instáveis, as infecções tardias ou os casos com longa duração (mais de 3 semanas) dos sintomas (A-II).

45. Para as infecções precoces em implante da coluna vertebral (30 dias ou menos após a cirurgia) ou implantes em local com infecção ativa, recomenda-se o tratamento parenteral inicial mais rifampicina, seguido de tratamento oral prolongado (B-II). A duração ideal do tratamento parenteral e oral não está clara; este último deve continuar até que ocorra a fusão espinal (B-II). Para as infecções tardias (mais de 30 dias após a colocação do implante), recomenda-se a remoção da prótese sempre que possível (B-II).

46. Pode-se considerar o uso prolongado de antibióticos supressivos (por exemplo, TMP-SMX, uma tetraciclina, uma fluoroquinolona [que deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido à possibilidade de resistência à fluoroquinolona, principalmente se o desbridamento cirúrgico adequado não for possível] ou clindamicina), com ou sem rifampicina em casos selecionados, principalmente se a remoção da prótese não for possível (B-III).

Considerações Pediátricas

47. Em crianças com osteomielite e artrite séptica aguda hematogênica por MRSA, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, pode-se usar clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) como tratamento empírico se o índice de resistência à clindamicina for baixo (por exemplo, abaixo de 10%), com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II). A duração exata do tratamento deve ser definida caso a caso, mas tipicamente recomenda-se um ciclo mínimo de 3 a 4 semanas para a artrite séptica e de 4 a 6 semanas para a osteomielite.

48. Alternativas à vancomicina e à clindamicina: daptomicina 6 mg/kg/dia IV uma vez ao dia (C-III) ou linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia para crianças de 12 anos ou mais e 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de menos de 12 anos de idade (C-III).

Sumário das Evidências

As infecções ósseas e articulares por MRSA provêm de disseminação hematogênica de um foco infeccioso contíguo ou da inoculação direta por trauma ou por um procedimento médico. O tratamento definitivo requer desbridamento cirúrgico do osso necrótico ou do espaço articular e drenagem dos abscessos adjacentes, juntamente com o tratamento antimicrobiano [217, 218]. As atuais estratégias terapêuticas baseiam-se amplamente em séries de casos não comparativas, relatos de casos e modelos animais, e foram extrapoladas a partir daquelas referentes à infecção por SASM. A via de administração ideal (parenteral, oral ou inicialmente parenteral e depois oral) ainda não foi claramente estabelecida; essa decisão deve basear-se em circunstâncias individuais do paciente, após a ponderação dos prós e contras de cada abordagem. Em comparação com o tratamento oral, o tratamento parenteral pode apresentar um potencial para melhor adesão, níveis séricos mais altos de certas drogas e maior experiência histórica, embora com custos mais altos, menor comodidade para o paciente e possibilidade de complicações relacionadas ao acesso venoso (como infecções, mau funcionamento do acesso e tromboflebite).

Apesar de preocupações quanto à baixa penetração óssea e à relativa ineficácia em modelos animais, a vancomicina continua sendo o tratamento inicial para a osteomielite por MRSA [218–220]. Foram relatados índices de falha de até 35% a 46% [221–223] e, em comparação com os β -lactâmicos, os pacientes com osteomielite por *S. aureus* tratados com vancomicina apresentaram índice de recorrência duas vezes mais alto [224]. Essas respostas insatisfatórias à vancomicina levaram alguns especialistas a recomendarem a adição de rifampicina, por causa da sua excelente penetração no osso e em biofilme [219]. Em modelos animais de osteomielite por *S. aureus*, o tratamento com rifampicina combinado a um segundo agente é mais efetivo que o tratamento com o outro agente administrado isoladamente [120]. Não há estudos controlados sobre a osteomielite

por MRSA, mas dois pequenos estudos sobre a osteomielite por SASM sugeriram índices de cura mais altos associados ao uso de tratamento combinado com rifampicina [73, 225]. Estudos retrospectivos sobre esquemas à base de rifampicina para a osteomielite por MRSA produziram resultados mistos: um estudo indicou índices de cura de até 80% [226], mas outro estudo não mostrou benefício adicional da rifampicina em casos submetidos a desbridamento [227]. Para os pacientes com bacteremia concomitante, a rifampicina deve ser adicionada ao tratamento após a eliminação da bacteremia. A daptomicina é uma alternativa parenteral à vancomicina. Em um estudo não comparativo envolvendo adultos com osteomielite tratada com daptomicina, observou-se melhora clínica em cerca de 90% dos casos, com melhores resultados na dose de 6 mg/kg/dia do que com dosagens mais baixas [228]. A daptomicina pode ser benéfica quando adicionada ao tratamento convencional em crianças com doença invasiva refratária por MRSA, na presença de osteomielite [184]. Um teste de susceptibilidade deve ser realizado, pois isolados não susceptíveis à daptomicina foram descritos em casos de falha terapêutica [42, 43, 229–231].

Terapias orais, administradas como tratamento inicial ou como segunda etapa de um tratamento inicial parenteral, parecem constituir alternativas adequadas ao tratamento parenteral prolongado. Em um estudo randomizado envolvendo pacientes adultos com osteomielite crônica não vertebral por SASM, índices de cura equivalentes de cerca de 90% foram obtidos com 8 semanas de TMP-SMX oral (7 a 8 mg/kg/dia do componente TMP) mais rifampicina 600 mg uma vez ao dia ou com um esquema de 6 semanas de cloxacilina IV seguido de 2 semanas de tratamento oral [86]. Não há dados sobre o uso de TMP-SMX mais rifampicina envolvendo crianças com osteomielite. Em outro estudo sobre a osteomielite por SASM e MRSA, observou-se resultados similares nos pacientes que receberam tratamento parenteral prolongado e naqueles que receberam tratamento oral como etapa subsequente (mais de 50% dos esquemas incluíram rifampicina em combinação com outro agente) ao tratamento parenteral inicial por 2 semanas [221]. Os antibióticos orais que já foram usados após o tratamento parenteral inicial da osteomielite incluem os seguintes: clindamicina, linezolida, fluoroquinolonas e doxiciclina ou minociclina, com ou sem rifampicina [221, 222, 226]. A clindamicina atinge boas concentrações ósseas e é altamente efetiva no tratamento de crianças com osteomielite por MRSA que não estejam em estado crítico [34, 232]; os dados sobre o seu uso em adultos são limitados. A linezolida atinge boas concentrações em ossos infectados; pequenas séries de casos envolvendo adultos e crianças com osteomielite, artrite séptica ou infecções de próteses articulares por MRSA sugerem que essa droga é efetiva nesses casos [233–237]. O monitoramento semanal com hemograma completo é recomendado se o tratamento exceder as 2 semanas; um exame oftalmológico deve ser realizado 1 mês após o início do tratamento, pois pode ocorrer neurite óptica com o tratamento prolongado [119, 236, 237]. Os dados sobre o uso de tetraciclina no tratamento da

osteomielite por *S. aureus* são limitados [76, 226] e, embora as fluoroquinolonas possam ser efetivas, só devem ser usadas em combinação com rifampicina, pela possibilidade de desenvolvimento de resistência.

A duração ideal do tratamento da osteomielite é desconhecida. O tratamento antibiótico por 8 semanas, comparado a durações mais breves, foi associado a melhores resultados nos casos de osteomielite por *S. aureus* [226, 238], enquanto abscessos não drenados e desbridamento inadequado estão associados a índices de recorrência de 30% a 60%, o que enfatiza a importância do tratamento cirúrgico [227, 239]. Alguns especialistas sugerem o tratamento de consolidação oral após um ciclo de tratamento parenteral por mais 1 a 3 meses e, possivelmente, por um tempo maior no tratamento da infecção crônica, se o desbridamento não for realizado ou marcadores inflamatórios, como a VHS e o nível de PCR, permanecerem elevados [222]. Em um estudo sobre a osteomielite vertebral, essa abordagem produziu índice de cura de 83% [226].

Num estudo randomizado sobre infecções estafilocócicas de próteses articulares de quadril e joelho (que não incluiu infecções por MRSA) em pacientes com infecções de início precoce (menos de dois meses depois da cirurgia), implantes estáveis e menos de três meses de sintomas, o tratamento combinado com rifampicina por 3 a 6 meses e desbridamento cirúrgico sem remoção da prótese foi efetivo [72]. A dosagem de rifampicina em estudos de infecções estafilocócicas de próteses articulares é variável, entre 600 mg ao dia e 300 a 450 mg duas vezes ao dia [72, 240, 241]. Recomenda-se o desbridamento e a remoção da prótese utilizando-se uma artroplastia com troca em dois estágios para as infecções de início tardio, implantes instáveis ou duração prolongada (mais de 3 semanas) de sintomas [242]. Para as infecções de implantes vertebrais de início precoce (30 dias ou menos após a colocação do implante), 6 semanas de tratamento parenteral, seguido por tratamento supressor oral prolongado até a fusão vertebral, apresentaram melhores resultados [243]. Para as infecções de início tardio (mais de 30 dias após a colocação do implante), a remoção do implante foi crítica para o sucesso terapêutico. Nas fraturas de tornozelo, 6 semanas de tratamento após a remoção do dispositivo implantado parecem ser efetivas [244].

A drenagem e o desbridamento da cavidade intra-articular são essenciais para o tratamento efetivo da artrite séptica [217]. Em crianças, recomenda-se o desbridamento cirúrgico do quadril, enquanto a artrocentese pode ser adequada para outras articulações infectadas [245]. Embora um estudo randomizado em crianças com artrite séptica tenha demonstrado que 10 dias de antibióticos não foram inferiores a 30 dias de tratamento comparável, somente 35 episódios de artrite por *S. aureus*, nenhum dos casos tratados por 10 dias envolvia MRSA e três casos tiveram o tratamento prolongado para 20 dias devido a resposta inadequada [246]. A maioria dos especialistas sugere o tratamento por 3 a 4 semanas ou mais, se houver osteomielite contígua, observada em até 30% das crianças [245]. A resposta

clínica deve orientar a decisão de converter o tratamento parenteral em oral. Em um estudo, a mudança para o tratamento oral após 7 dias, comparada à mudança após 18 dias, produziu resultados similares [247].

VI. Como é o manejo das infecções do SNC por MRSA?

Meningite

49. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 2 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

50. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) ou TMP-SMX 5 mg/kg/dose a cada 8 a 12 horas (C-III).

51. Para infecção de derivação liquórica do SNC, recomenda-se a remoção da derivação e não se deve recolocá-la até que as culturas do LCR sejam repetidamente negativas (A-II).

Abscesso cerebral, empiema subdural e abscesso espinhal epidural

52. Recomenda-se avaliação neurocirúrgica para incisão e drenagem (A-II).

53. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

54. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).

Trombose Séptica do Seio Cavernoso ou do Seio Venoso Dural

55. Recomenda-se avaliação cirúrgica para incisão e drenagem dos focos contíguos de infecção ou abscesso sempre que possível (A-II). O papel da anticoagulação é controverso.

56. Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg duas vezes ao dia (B-III).

57. Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).

Considerações Pediátricas

58. Recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II).

Sumário das Evidências

As infecções do SNC causadas por MRSA ocorrem como complicação de um procedimento neurocirúrgico, em associação com um foco infeccioso contíguo ou hematogênico, como complicação de bacteremia ou endocardite infecciosa. O tratamento é difícil, por causa da localização crítica dessas infecções e da barreira hemato-encefálica, que limita a penetração de antibióticos administrados por via sistêmica até o local da infecção. Portanto, a drenagem cirúrgica de abscessos focais e a remoção de qualquer corpo estranho, como uma derivação infectada, devem ser realizadas sempre que possível.

A resistência a múltiplos antibióticos e a incapacidade de muitos antibióticos de atingirem concentrações terapêuticas no

LCR limitam dramaticamente as escolhas do tratamento antimicrobiano das infecções do SNC por MRSA. A penetração da vancomicina no LCR é baixa, de aproximadamente 1% e 5% em meninges não inflamadas e inflamadas, respectivamente, com concentrações mínimas no LCR de 2 a 6 µg/ml [248–250]. A linezolida tem boa penetração no LCR, de até 66%, com concentrações de pico e vale de 7 a 10 µg/ml e 2,5 a 6,0 µg/ml, respectivamente [251–253]. A penetração de TMP-SMX no LCR é similar em meninges inflamadas ou não, de 13% a 53% para a TMP e 17% a 63% para a SMX; as concentrações no LCR são de 1,9 a 5,7 µg/ml para a TMP e 20 a 63 µg/ml para a SMX após dosagens de 10 mg/kg/dia e 50 mg/kg/dia, respectivamente [254, 255]. A penetração da rifampicina no LCR é de 22%, similar nas meninges inflamadas ou não, e concentrações bactericidas podem ser atingidas no LCR. Uma dose de 600 mg em adultos sem meninges inflamadas produziu concentrações no LCR de 0,57 a 1,24 µg/ml [70]. Em um modelo de meningite em coelhos, a penetração da daptomicina no LCR foi de 5% a 6%, com concentrações de 3,2 a 4,0 µg/ml; valores equivalentes à metade daqueles atingidos em meninges não inflamadas [256, 257].

Não há estudos prospectivos randomizados sobre o tratamento de infecções do SNC por MRSA. A vancomicina tem sido a droga de escolha, mas os resultados são muito ruins quando esse agente é usado em monoterapia [258, 259]. Por conta da penetração limitada da vancomicina mesmo em meninges inflamadas, as concentrações no LCR (e presumidamente em outros locais do SNC também) pode ser mínima quando a droga é administrada por via intravenosa nas doses convencionais. Como atinge concentrações bactericidas no LCR, alguns especialistas recomendam a rifampicina em combinação com a vancomicina para a meningite e outras infecções do SNC, apesar da escassez de dados clínicos que demonstrem benefício dessa combinação [120, 260–262]. A infusão contínua em alta dose de vancomicina pode ser considerada em pacientes que não respondem aos métodos convencionais de administração. A penetração no LCR aumentou e as concentrações quase dobraram, em comparação com a dosagem convencional, quando a vancomicina foi administrada com uma dose de ataque de 15 mg/kg, seguida pela infusão contínua de 50 a 60 mg/kg/dia para pacientes com função renal normal [105]. O esquema foi bem tolerado, embora a nefrotoxicidade tenha sido associada às altas doses [263]. Diversos relatos de caso descrevem o uso bem sucedido de linezolida [264–267], TMP-SMX [255, 268] e daptomicina [269] no tratamento das infecções do SNC por MRSA, mas pesquisas adicionais são necessárias para se definir o papel dessas drogas no manejo de tais infecções.

Para a meningite associada a derivação líquórica do SNC, a remoção da derivação e a colocação de um dreno ventricular externo são essenciais para o tratamento [270–273]. As culturas de LCR devem ser repetidamente negativas antes da colocação de uma nova derivação [273]. A manutenção de derivações infectadas está associada a alto índice de falha terapêutica, apesar da administração de antibióticos pelas vias intraventricular e

sistêmica [274]. Uma vez removida a derivação, o tratamento antimicrobiano sistêmico é geralmente efetivo. Embora os dados que orientem o seu uso sejam muito limitados, a aplicação intraventricular de vancomicina [248, 275] ou daptomicina [276] pode ser considerada pacientes que tenham um acesso ventricular ou que não respondam ao tratamento antimicrobiano sistêmico.

Uma controvérsia considerável envolve o uso da anticoagulação sistêmica para as trombozes sépticas do seio cavernoso ou do seio dural, devido ao risco de hemorragia intracraniana [277, 278]. Caso se decida pela anticoagulação, deve-se utilizar a heparina, pelo seu efeito reversível, e exames por imagem devem ser realizados para descartar lesões que predisponham à hemorragia.

VII. Qual é o papel dos tratamentos adjuvantes no tratamento das infecções por MRSA?

59. O uso de inibidores da síntese proteica (como a clindamicina e a linezolida) e de IGIV não são rotineiramente recomendados como tratamento adjuvante no manejo da doença invasiva por MRSA (A-III). Alguns especialistas podem considerar esses agentes em situações selecionadas (como na pneumonia necrotizante ou na sepse grave) (C-III).

Sumário das Evidências

Recomendações específicas quanto ao tratamento antibiótico combinado para doenças específicas são discutidas nas respectivas seções do texto. Esta seção focalizará o uso de inibidores da síntese proteica e de IGIV como tratamento adjuvante. Os dados disponíveis são insuficientes para uma recomendação favorável ou desfavorável ao uso de inibidores da síntese proteica como tratamento adjuvante da doença invasiva causada por MRSA. Dados limitados *in vitro* sugerem que a clindamicina e a linezolida inibem a produção de síndrome do choque tóxico estafilocócico tipo 1 e de LPV [279–281] e que a linezolida suprime as hemolisinas alfa e beta, a enterotoxina estafilocócica A e B e a proteína A [282]. Entretanto, a clindamicina ou a linezolida em combinação com a vancomicina podem ser antagonicas *in vitro* [283–286] e a vancomicina somente foi mais efetiva que a vancomicina mais linezolida em um modelo de endocardite em coelhos [287]. Os dados clínicos existentes são limitados a relatos de casos de pacientes com síndrome do choque tóxico estafilocócico [281] e pneumonia necrotizante/cavitária [205, 288] e estudos adicionais são necessários.

O papel da IGIV no manejo na doença invasiva por MRSA é ainda menos claro. A IGIV neutraliza as exotoxinas estafilocócicas, inclusive a LPV [289], embora superantígenos e exotoxinas estafilocócicas sejam menos eficientemente inibidos pela IGIV que por superantígenos estreptocócicos [290]. Crianças com doença invasiva apresentam concentrações mais altas de anticorpos anti-LPV do que aquelas com IPPMs [291]; não está claro se os anticorpos anti-LPV na IGIV oferecem algum benefício adicional. Na verdade, um estudo sugere que os anticorpos

anti-LPV podem ser deletérios [292]. Meta-análises sobre o uso de IGIV na sepse e no choque séptico indicaram benefício em termos de mortalidade, mas não se observou benefício quando se incluíram nas análises somente estudos de alta qualidade [293–296]. Considerando-se os dados disponíveis, a IGIV não é recomendada para o manejo da doença por MRSA, embora o seu uso possa ser considerado em crianças com sepse grave por MRSA [297].

VIII. Quais são as recomendações para a dosagem da vancomicina e o seu monitoramento?

Essas recomendações baseiam-se numa declaração de consenso da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, da IDSA e da Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas como diretrizes para a dosagem de vancomicina [3, 4].

Adultos

60. Recomenda-se o uso de vancomicina IV 15 a 20 mg/kg/dose (peso corporal real) a cada 8 a 12 horas, não excedendo 2 g por dose, em pacientes com função renal normal (B-III).

61. Nos pacientes graves (como aqueles em sepse, meningite, pneumonia ou endocardite infecciosa) com suspeita de infecção por MRSA, uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg (peso corporal real) pode ser considerada. (Devido ao risco de síndrome do homem vermelho e de possível anafilaxia associado a altas doses de vancomicina, deve-se considerar o aumento do tempo de infusão para duas horas e o uso de um anti-histamínico antes da administração da dose de ataque) (C-III).

62. As concentrações de vale da vancomicina constituem o método mais acurado e prático de orientar a sua dosagem (B-II). As concentrações séricas de vale devem ser obtidas em condições de equilíbrio, antes da quarta ou quinta dose. Não se recomenda o monitoramento das concentrações de pico da vancomicina (B-II).

63. Para infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fasciíte necrotizante) devidas ao MRSA, recomendam-se concentrações de vale da vancomicina de 15 a 20 µg/ml (B-II).

64. Para a maioria dos pacientes com IPPM, com função renal normal e não obesos, as doses convencionais de 1 g a cada 12 horas são adequadas e o monitoramento não é necessário (B-II).

65. O monitoramento das concentrações de vale da vancomicina é recomendado para as infecções graves e os pacientes com obesidade mórbida, com disfunção renal (inclusive aqueles que estão em diálise) ou com volumes de distribuição flutuante (A-II).

66. Não se recomenda esquemas de infusão contínua de vancomicina (A-II).

Crianças

67. As informações disponíveis são limitadas para orientar a dosagem de vancomicina em crianças. Recomenda-se o uso de

vancomicina na dosagem de 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas em crianças com doença grave ou invasiva (B-III).

68. A eficácia e a segurança das metas de concentrações de vale de 15 a 20 µg/ml em crianças requerem estudos adicionais, mas devem ser consideradas naquelas com infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fasciíte necrotizante) (B-III).

Sumário das Evidências

Recomendam-se doses de vancomicina de 15 a 20 mg/kg/dia a cada 8 a 12 horas para pacientes adultos com base no peso corporal real, ajustadas em relação à depuração de creatinina estimada do paciente, não se excedendo 2 g por dose. A dosagem baseada no peso é particularmente importante em pacientes obesos, que provavelmente podem receber subdoses quando se utilizam as estratégias convencionais com doses de 1 g a cada 12 horas. Alguns especialistas sugerem doses de ataque de vancomicina para infecções graves por MRSA, suspeitas ou confirmadas (sepse, meningite, pneumonia ou endocardite), de forma a permitir a obtenção rápida das metas de concentrações de vale, embora faltem dados clínicos nesse sentido [298, 299]. Uma dose de ataque de vancomicina de 25 mg/kg foi considerada segura num pequeno estudo [300]. Por conta da falta de um benefício evidente em relação às doses intermitentes, e como o tempo > CIM não é o preditor primário da eficácia [301–303], não se recomenda a infusão contínua de vancomicina.

O parâmetro farmacodinâmico que melhor prediz a eficácia da vancomicina é a relação entre a área sob a curva (AUC) e a CIM (AUC/CIM) [304–306]. Um único estudo envolvendo pacientes com infecções do trato respiratório inferior por *S. aureus* indicou que a AUC/CIM ≥ 400 , comparada a uma AUC/CIM < 400, foi associada a melhor resposta clínica e erradicação microbiológica [307]. Num estudo envolvendo pacientes com pneumonia por MRSA associado aos serviços de saúde, níveis de vale médio de vancomicina de 9,4 µg/ml e 20,4 µg/ml correlacionaram-se com valores médios da AUC (\pm desvios-padrão) de 318 ± 111 e 418 ± 152 µg·h/ml, respectivamente, embora não se tenha observado associação entre as concentrações de vale e a resposta clínica [308]. Estudos adicionais são necessários para se verificar a meta de AUC/CIM ≥ 400 , mas, com base nos dados atualmente disponíveis, concentrações de vale da vancomicina de 15–20 µg/ml são necessárias para se atingir essa meta se a CIM do organismo foi ≤ 1 µg/ml. A probabilidade de se atingir a meta de AUC/CIM ≥ 400 é de 100% para uma CIM da vancomicina de 0,5 µg/ml e 0% para um valor de CIM de 2 µg/ml, mesmo que estratégias agressivas de dosagem sejam usadas [298]. Em pacientes com função renal normal, doses de até 3 a 4 g/dia de vancomicina podem ser necessárias para que as metas de AUC/CIM sejam atingidas.

A medida das concentrações séricas de vale, que são preditivas da AUC/CIM, constitui o meio mais prático de se monitorar o uso da vancomicina. As concentrações de vale de vancomicina

abaixo de 10 µg/ml foram associadas a falhas terapêuticas, talvez atribuíveis a penetração variável nos compartimentos teciduais e à seleção de cepas de *S. aureus* heterorresistentes à vancomicina (hVISA) [309]. Os dados clínicos que permitem apoiar concentrações de vale mais altas são limitados. Uma concentração de vale ≥ 15 µg/ml não foi claramente associada a melhores resultados [310, 311], à duração da bacteremia ou à mortalidade [308, 312]. Entretanto, para otimizar a farmacodinâmica da vancomicina, aumentar a penetração tecidual e minimizar a seleção de cepas resistentes, este Grupo sugere estabelecer como metas concentrações de vale mais altas em infecções graves por MRSA. Para as infecções menos graves, inclusive a maioria das IPPMs, a dosagem tradicional em pacientes adultos com função renal e peso normais é provavelmente adequada, com base nos excelentes índices de resposta clínica obtidos sem uma estratégia de dosagem mais agressiva [50, 136, 138, 313, 314]. Doses mais altas e concentrações de vale mais altas da vancomicina podem estar associados a maior nefrotoxicidade [263, 311, 315, 316] e a perdas auditivas em altas frequências nos pacientes idosos [317]. Tais investigações são limitadas pelos pequenos tamanhos das amostras, pelo desenho retrospectivo e pela coadministração de outros agentes nefrotóxicos. Claramente, estudos prospectivos adicionais são necessários, particularmente por que estratégias com doses mais altas estão sendo implantadas.

Os dados que permitem orientar a dosagem da vancomicina em crianças com MRSA são limitados. Os dados de farmacodinâmica sugerem que doses mais altas (60 mg/kg/dia) são necessárias para se atingir uma relação AUC/CIM ≥ 400 para isolados com CIM da vancomicina ≤ 1 µg/ml [318], mas pesquisas adicionais são necessárias. Uma dose de ataque de 20 a 25 mg/kg pode ser considerada em crianças gravemente doentes. A eficácia e segurança de metas de concentração de vale de 15 a 20 µg/ml para infecções invasivas em crianças ainda não foram estudadas, mas devem ser consideradas nas infecções graves, como a bacteremia, a endocardite, a osteomielite, a meningite, a pneumonia e a IPPM grave (como a fasciíte necrotizante). A nefrotoxicidade da vancomicina é mais comum com o uso concomitante de um aminoglicosídeo [319].

IX. Como os resultados dos exames de susceptibilidade à vancomicina devem ser usados para orientar o tratamento?

69. Para isolados com uma concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de 2 µg/ml ou menos (ou seja, susceptíveis, de acordo com os níveis de corte definidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI]), a resposta clínica do paciente deve determinar o uso continuado da vancomicina, independentemente da CIM (A-III).

i. Se o paciente tiver apresentado resposta clínica e microbiológica à vancomicina, o tratamento pode continuar com acompanhamento cuidadoso.

ii. Se o paciente não tiver apresentado resposta clínica ou microbiológica à vancomicina, apesar do desbridamento ade-

quado e da remoção de outros focos de infecção, recomenda-se uma alternativa à vancomicina, independentemente da CIM.

70. Para isolados com CIM da vancomicina acima de 2 µg/ml (ou seja, *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina [VISA] ou *S. aureus* resistente à vancomicina [VRSA]), deve-se utilizar uma alternativa à vancomicina (A-III).

Sumário das Evidências

O aparecimento do hVISA, do VISA e do VRSA representa desafio adicional ao uso dessa droga. Embora essas cepas sejam relativamente incomuns, estão associadas a falhas e a maus resultados do tratamento com vancomicina [235, 309, 320, 321]. Consequentemente, os níveis de corte da CIM foram rebaixados pelo CLSI, em 2006, de ≤ 4 µg/ml para ≤ 2 µg/ml para cepas susceptíveis, com CIMs de 4 a 8 µg/ml e ≥ 16 µg/ml indicando agora cepas intermediárias e resistentes, respectivamente. A detecção dessas cepas – em particular, a hVISA, na qual uma pequena subpopulação de células resistentes está presente – continua sendo uma limitação dos métodos de teste da susceptibilidade [322–324]. O atual “padrão-ouro” para detecção do hVISA é o perfil de análise populacional (PAP) dividido pela AUC, mas esse método é trabalhoso e pouco viável para o laboratório clínico [325, 326]. Diversos testes menos trabalhosos, inclusive o Etest com macrodiluição, o Etest para detecção de resistência com glicopeptídeos e o ágar de Mueller-Hinton com 5 mg/ml de teicoplanina, são mais sensíveis e específicos para a detecção do hVISA do que outros métodos [322, 327–329], embora o exame ideal, com resultados mais preditivos, não esteja definido. Considerando-se as atuais limitações, não se recomenda rotineiramente um teste para hVISA. Para pacientes com isolado com CIM da vancomicina de 2 µg/ml, particularmente aqueles com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com vancomicina, um método alternativo, como o Etest, deve ser realizado para melhor detecção do VISA [330].

Nos últimos anos, diversos centros observaram um aumento progressivo da CIM (*MIC creep*) entre isolados de MRSA caracterizados como susceptíveis pelos critérios do CLSI [331, 332], levando à preocupação de perda gradual da atividade da vancomicina, pois as falhas terapêuticas parecem ser mais comuns entre aqueles com valores de CIM de 2 µg/ml do que naqueles com valores de CIM < 2 µg/ml [95, 310, 311, 333, 334]. Até o momento, nenhum esquema alternativo demonstrou claramente melhores resultados clínicos nos pacientes com isolados cuja CIM para a vancomicina seja de 2 µg/ml. Além disso, os dados sobre a presença ou ausência do aumento progressivo da CIM (*MIC creep*) são conflitantes e não foram confirmados por outros grupos [335–338]. Num grande estudo multicêntrico, a frequência de isolados de MRSA com CIM acima de 1 µg/ml, determinada pela técnica de referência, de microdiluição em caldo de cultura, variou de 1,6% a 3,7% e foi primariamente atribuível à disseminação clonal de uma cepa USA100 com susceptibilidade reduzida à vancomicina [338].

A interpretação desses dados é ainda mais complicada pela limitação dos métodos de teste de susceptibilidade atualmente disponíveis e pela considerável variabilidade nos resultados de CIM, dependendo do método utilizado. Uma dificuldade é que a variabilidade aceitável para os métodos de determinação da CIM é de ± 1 diluição dobrada [339], o que torna difícil a distinção entre uma CIM de 1 e de 2 $\mu\text{g/ml}$. Os métodos Etest, MicroScan e BD-Phoenix relatam valores de CIM mais altos que aqueles relatados pela técnica de referência, de microdiluição em caldo, caracterizando cepas susceptíveis como intermediárias em alguns casos, enquanto os sistemas Sensitive e Vitek 2 tendem a subestimar a resistência [330]. Num estudo, até 98% das CIMs reportada por meio do Etest foram de 1,5 ou 2 $\mu\text{g/ml}$, mas quando se utilizou o método de diluição do caldo do CLSI, somente 3% dos isolados apresentaram CIM da vancomicina de 2 $\mu\text{g/ml}$ [340]. Como o Etest e outros métodos têm tendência a mostrar resultados de CIM mais altos que os indicados pela microdiluição do caldo de referência, não se sabe se o aumento progressivo da CIM (*MIC creep*) representa um fenômeno real, se é um artefato técnico que depende do método utilizado para o teste, ou se aplica-se a umas poucas instituições em decorrência da disseminação clonal. A existência ou a extensão do aumento progressivo da CIM (*MIC creep*) para isolados de MRSA em crianças não está bem caracterizada. Em um hospital infantil, o aumento da CIM de vancomicina para isolados de *S. aureus* foi observada com o Etest, mas não com o teste da microdiluição do caldo de cultura [341]. Como os métodos atuais de testes de susceptibilidade não são capazes de distinguir, de maneira confiável, as CIMs de 1 $\mu\text{g/ml}$ das CIMs de 2 $\mu\text{g/ml}$, este Grupo recomenda a avaliação da resposta clínica e microbiológica do paciente, juntamente com os resultados da CIM, para as decisões referentes ao tratamento.

X. Como é o manejo da bacteremia persistente por MRSA e das falhas terapêuticas da vancomicina em pacientes adultos?

71. Recomenda-se buscar e remover outros focos de infecção, drenagem ou desbridamento cirúrgico (A-III).

72. Deve-se considerar o uso de daptomicina em alta dose (10 mg/kg/dia), se o isolado for susceptível, em combinação com outro agente (por exemplo, gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas, rifampicina 600 mg VO/IV ao dia ou 300 a 450 mg VO/IV duas vezes ao dia, linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia, TMP-SMX 5 mg/kg IV duas vezes ao dia ou um antibiótico β -lactâmico) (B-III).

73. Se houver susceptibilidade reduzida à vancomicina e à daptomicina, as opções podem incluir: quinupristina-dalfopristina 7,5 mg/kg/dose IV a cada 8 horas, TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV duas vezes ao dia, linezolida 600 mg VO/IV duas vezes ao dia ou telavancina 10 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (C-III). Essas opções podem ser usadas como agente único ou em combinação com outros antibióticos.

Sumário das Evidências

As falhas terapêuticas clínicas ou microbiológicas ocorrem em uma proporção significativa de infecções invasivas por MRSA

tratadas com vancomicina. A bacteremia persistente e recorrente são comuns entre pacientes com endocardite infecciosa [171] e correspondem a 17% das falhas terapêuticas da vancomicina em um estudo randomizado [49]. A bacteremia persistente foi associada a piores resultados clínicos [171, 342]. As falhas terapêuticas da vancomicina foram atribuídas à atividade bactericida lenta da droga, ao surgimento de cepas com menor susceptibilidade à vancomicina, ao possível aumento da virulência do MRSA-CA e ao desbridamento inadequado ou à manutenção da prótese infectada. Até o momento, nenhum agente ou esquema terapêutico alternativo provou-se superior à vancomicina em termos de cura clínica ou esterilização de hemoculturas, o que representa um desafio no manejo de tais infecções.

O ponto em que se deve considerar que houve falha terapêutica e uma alternativa deve ser buscada constitui uma questão complexa. Como o tempo mediano até a eliminação da bacteremia por MRSA é de 7 a 9 dias [49, 172], a maioria dos especialistas concorda que a bacteremia após cerca de 7 dias de tratamento deve levar a uma avaliação para se determinar se uma alteração no tratamento estaria indicada. Diversos fatores devem ser considerados, inclusive os seguintes: (1) a resposta clínica geral do paciente; (2) as concentrações séricas de vale da vancomicina; (3) os resultados do teste de susceptibilidade e (4) a presença e a possibilidade de remoção de outros focos de infecção. A decisão de modificar o tratamento e o momento em que ela ocorre podem variar, dependendo do cenário clínico. Embora a modificação do tratamento deva geralmente ser considerada se o paciente apresentar bacteremia persistente após 1 semana de tratamento com vancomicina, o limite para se modificar o tratamento pode ocorrer mais cedo, se a condição clínica do paciente estiver piorando apesar do desbridamento adequado e da remoção de outros focos de infecção, ou se a CIM da vancomicina for de 2 $\mu\text{g/ml}$, particularmente nos pacientes sépticos ou em estado crítico. Por outro lado, a alteração do tratamento pode não estar indicada imediatamente se o paciente estiver respondendo clinicamente e a CIM da vancomicina for menor que 2 $\mu\text{g/ml}$; em muitos casos, a bacteremia regredirá com a continuidade do tratamento com vancomicina.

Em geral, para a elaboração de um esquema alternativo no contexto da falha terapêutica da vancomicina em pacientes adultos, este Grupo recomenda uma mudança de tratamento e não a adição de outros agentes (como rifampicina e gentamicina) à vancomicina. Entre as escolhas possíveis, a daptomicina possui a atividade bactericida mais rápida [343, 344], embora o seu uso em pacientes que não tenham respondido à vancomicina exija uma consideração especial. Isolados com CIM da vancomicina $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ podem apresentar CIMs para a daptomicina dentro de valores não susceptíveis ($> 1 \mu\text{g/ml}$) e a exposição *in vitro* à vancomicina pode induzir seleção por CIMs mais altas para a daptomicina [47, 48, 179, 345–347]. A bacteremia persistente e as falhas clínicas com daptomicina foram associadas a CIMs para a daptomicina acima de 1 $\mu\text{g/ml}$ [49, 348]. A dose de 10 mg/kg, que parece ser segura [178], é recomendada com base

em evidências limitadas *in vitro* que sugerem que doses mais altas podem suprimir o surgimento de resistência [179–181] e alguns dados clínicos que indicam a possível eficácia da daptomicina na dose de 10 mg/kg/dia na eliminação da bacteremia complicada por MRSA devida a cepas com CIM para daptomicina de 2 µg/ml [349]. Embora não haja dados clínicos e estudos adicionais sejam necessários, alguns especialistas sugerem o uso de daptomicina em combinação com outro agente, como a gentamicina na dose de 1 mg/kg a cada 8 horas, rifampicina ou as duas drogas, se a cepa for susceptível a ambas [96, 181, 350, 351]. Já se descreveu uma sinergia *in vitro* e em modelos animais entre a daptomicina e a gentamicina [96, 181, 350–352], a daptomicina e a rifampicina [351, 353] e entre as três drogas [351], embora um estudo tenha sugerido que a combinação de daptomicina e rifampicina pode ser antagônica [354]. O uso de gentamicina uma vez ao dia, na dose de 5 mg/kg, pode ser uma alternativa à dosagem tradicional e apresenta menor risco de nefrotoxicidade [355].

Há ainda menos dados sobre o manejo de casos com isolados não susceptíveis à vancomicina e à daptomicina e que estejam apresentando falha terapêutica [324]. A combinação quinupristina-dalfopristina tem sido usada com sucesso como tratamento de resgate em pacientes com falha do tratamento com vancomicina [65], embora os índices de resposta tenham sido mais baixos em pacientes com endocardite e bacteremia de foco desconhecida [64]. A combinação TMP-SMX é bactericida *in vitro*, mas foi inferior à vancomicina no tratamento das infecções por *S. aureus*, embora todas as falhas terapêuticas tenham ocorrido entre pacientes com infecção por SASM, enquanto todos os pacientes com infecção por MRSA apresentaram cura [90]. A liberação de timidina de células hospedeiras lesadas e a bacteremia podem limitar a eficácia dos antagonistas do folato, portanto recomenda-se cautela no uso de TMP-SMX para o tratamento de infecções graves por *S. aureus* [356]. Alguns especialistas sugerem a adição de gentamicina ou rifampicina se TMP-SMX for usado como tratamento de resgate. A combinação de daptomicina e trimetoprima-sulfametoxazol tem rápida atividade bactericida em comparação com a daptomicina somente, para uma cepa não susceptível à daptomicina em um estudo *in vitro* [371]. A linezolida foi usada com certo sucesso em várias séries de casos, seja isoladamente ou em combinação com outros agentes (como a rifampicina, o ácido fusídico, a gentamicina, a amicacina e o carbapenem), mas os resultados em pacientes com endocardite esquerda foram ruins [235, 357–360]. Vale observar que a rifampicina pode reduzir os níveis de linezolida quando administrada em combinação, por meio de um mecanismo indefinido [361–363]. Há um relato de caso de bacteremia persistente por MRSA em um paciente com endocardite da valva tricúspide que foi tratado com sucesso com telavancina [364]. A combinação de vancomicina e um β-lactâmico mostrou ser sinérgica *in vitro* e *in vivo* para VISA e VRSA [365, 366], embora estudos clínicos adicionais sejam necessários. Mais recentemente, observações similares foram

feitas com a daptomicina em combinação com um β-lactâmico para o tratamento de infecções por cepas não susceptíveis à daptomicina [367]. Espera-se que novos compostos em desenvolvimento para o tratamento de infecções por MRSA ofereçam alternativas mais efetivas no futuro.

Os dados disponíveis são insuficientes para orientar o manejo da bacteremia persistente por MRSA em crianças, e a decisão quanto ao uso de um tratamento alternativo ou combinado deve ser individualizada.

XI. Como é o manejo das infecções por MRSA em neonatos? Pustulose neonatal

74. Em casos leves com doença localizada, o tratamento tópico com mupirocina pode ser adequado em neonatos de termo e recém-nascidos novos (A-III).

75. Para a doença localizada em prematuros ou recém-nascidos com peso muito baixo ao nascer, ou na doença mais extensa, envolvendo múltiplos focos em recém-nascidos a termo, recomenda-se o uso de vancomicina ou clindamicina IV, ao menos inicialmente, até que a bacteremia seja excluída (A-II).

Sepse neonatal por MRSA

76. Recomenda-se o uso de vancomicina IV, com a dosagem descrita no *Red Book* (A-II).

77. Clindamicina e linezolida são alternativas para as infecções não intravasculares (B-II).

Sumário das Evidências

Para neonatos com pustulose localizada, a experiência clínica sugere que a mupirocina tópica isoladamente pode ser efetiva, embora o tratamento antibiótico parenteral seja recomendado para a doença mais extensa. A punção lombar não é necessária em recém-nascidos a termo com menos de 30 dias de idade e pustulose localizada, sem sinais ou sintomas de sepsis [368]. A vancomicina é o tratamento primário para infecções por MRSA no período neonatal. Os dados sobre o possível benefício do tratamento combinado com rifampicina, gentamicina ou daptomicina na sepsis estafilocócica neonatal são limitados [184, 369]; a decisão para se usar o tratamento combinado deve ser individualizada. A experiência com clindamicina e linezolida para infecções neonatais graves por MRSA é limitada, mas essas drogas podem ser consideradas no tratamento de pacientes com isolados susceptíveis que apresentem infecções não intravasculares [29, 370]. TMP-SMX não é recomendado durante o período neonatal imediato, por conta do aumento do risco de *kernicterus*.

LACUNAS NAS PESQUISAS

A etapa inicial no desenvolvimento de uma agenda racional de pesquisas clínicas é a identificação de lacunas de informação. O processo de desenvolvimento de diretrizes, nos moldes prati-

cados pela IDSA, serve como meio natural para a identificação de tais lacunas. Portanto, as diretrizes identificam importantes questões clínicas e identificam a qualidade das evidências que apóiam as recomendações. As questões clínicas identificadas pelos autores das diretrizes e pelos membros do Comitê de Pesquisas da IDSA que podem fornecer informações para a agenda de pesquisas sobre o MRSA são descritas a seguir.

Bacteremia e Endocardite

Qual é o papel da ecocardiografia? Ela melhora os resultados terapêuticos? A ecocardiografia deve ser realizada rotineiramente em todos os pacientes com bacteremia por *S. aureus* ou somente em certos subgrupos? A modalidade ETE é preferível ou um exame transtorácico é suficiente em certos casos?

Qual deve ser a extensão das pesquisas diagnósticas para identificação de focos ocultos de infecção metastática? Uma abordagem baseada em sinais e sintomas é suficiente ou há um conjunto mínimo de exames que deve ser realizado?

Qual o tratamento inicial ideal? A vancomicina deve ser a primeira droga de escolha para o tratamento empírico? O paciente deve receber também um antibiótico β -lactâmico para cobrir cepas susceptíveis à metilicina, enquanto se aguardam os dados do teste de susceptibilidade?

Qual é o tratamento ideal, quando os resultados do teste de susceptibilidade já estão disponíveis? Qual o tratamento ideal para pacientes com focos metastáticos de infecção? Há um papel para o tratamento combinado?

Quais esquemas devem ser usados no tratamento da infecção persistente ou recorrente? Qual duração de sinais de bacteremia persistente necessária para uma mudança na antibioticoterapia? Quais esquemas antimicrobianos alternativos devem ser usados? Qual é o papel do tratamento combinado? Quais os métodos de testes de susceptibilidade predizem melhor a falha terapêutica, particularmente da vancomicina? As cepas com CIM para vancomicina de 2 μ g/ml devem ser consideradas não susceptíveis e, se for esse o caso, qual teste deve ser usado para se determinar a CIM? A infecção pelas chamadas cepas hVISA prediz a falha terapêutica e, se for esse o caso, quais os testes ideais para a detecção dessas cepas?

Qual a duração ideal para o tratamento? A rápida eliminação da bacteremia é um indicador de que um ciclo abreviado de antibioticoterapia é suficiente? Há subgrupos de pacientes para os quais ciclos mais curtos de tratamento (ou seja, menos do que o mínimo geralmente aceito de 14 dias) seriam efetivos? Qual o papel dos marcadores biológicos (como a proteína C-reativa ou a procalcitonina) na determinação da duração do tratamento? Qual a duração ideal do tratamento para pacientes com focos infecciosos metastáticos?

Osteomielite

Qual é o tratamento ideal? Qual a importância do tratamento bactericida e da penetração óssea do antibiótico no manejo da osteomielite? Qual a eficácia do tratamento oral, comparado ao

parenteral? A mudança para o tratamento oral após um período de tratamento parenteral é uma alternativa ao tratamento parenteral prolongado? Há algum benefício em estabelecer metas de concentrações de vale da vancomicina mais alta na osteomielite? Quais as alternativas à vancomicina no manejo da osteomielite causada por cepas de MRSA com CIMs elevadas para a vancomicina? Qual é o papel da combinação com rifampicina? A intervenção cirúrgica precoce melhora os resultados?

Qual é o manejo ideal das infecções associadas a dispositivos implantáveis?

Qual a duração ideal do tratamento? Qual o melhor uso para os marcadores inflamatórios laboratoriais (VHS e nível de PCR) na orientação do tratamento?

IPPM

Como é o manejo ideal da celulite não purulenta? Qual é a microbiologia da celulite não purulenta (ou seja, celulite sem drenagem ou exsudato purulentos e sem abscesso associado) na era do MRSA-CA? A cobertura empírica inicial para MRSA é necessária?

Como é o manejo ideal dos abscessos? Há algum benefício adicional no uso de antibióticos, particularmente em relação ao impacto nas infecções recorrentes e na transmissão doméstica?

Como é o manejo ideal das IPPMs recorrentes? Qual é a patogênese das IPPMs recorrentes? Qual é a natureza da interrelação entre o patógeno, a colonização do hospedeiro e o ambiente? A descolonização é efetiva na prevenção da IPPM recorrente? Se for esse o caso, quais os esquemas apropriados de descolonização? Quais as medidas de higiene ambiental específicas para a prevenção da IPPM recorrente e da transmissão doméstica?

MEDIDAS DE DESEMPENHO

1. O manejo de todas as infecções por MRSA deve incluir a identificação, eliminação e/ou desbridamento da fonte primária e de outros locais de infecção quando possível (por exemplo, a drenagem de abscessos, a remoção de cateteres venosos centrais e o desbridamento da osteomielite).

2. Em pacientes com bacteremia por MRSA, recomenda-se o acompanhamento com hemoculturas 2 a 4 dias após as culturas iniciais e, posteriormente, se necessário, para documentar a eliminação da bacteremia.

3. Para otimizar as concentrações séricas de vale nos pacientes adultos, a dose de vancomicina deve ser definida de acordo com o peso corporal real (15 a 20 mg/kg/dose a cada 8 a 12 horas), não se excedendo os 2 g por dose. O monitoramento das concentrações de vale é recomendado para o cumprimento das metas de concentração de 15 a 20 μ g/ml em pacientes com infecções graves por MRSA e para assegurar as metas de concentração nos pacientes com obesidade mórbida, com disfunção renal ou com volumes de distribuição flutuante. A eficácia e a segurança de metas mais altas de concentração de vale em crianças requerem estudos

adicionais, mas essas metas devem ser consideradas em pacientes com sepse grave ou bacteremia persistente.

4. Quando se considerar o uso de uma alternativa à vancomicina, a susceptibilidade *in vitro* deve ser confirmada e registrada no prontuário médico.

5. Para infecções por SASM, um antibiótico β -lactâmico é a droga de escolha, na ausência de alergia.

Agradecimentos

O Grupo de Especialistas gostaria de expressar sua gratidão aos Drs. Gordon Archer, Frank Lowy e Brad Spellberg pelas atenciosas revisões dos primeiros esboços dos diretrizes. O Grupo reconhece também as importantes contribuições dos profissionais relacionados a seguir na identificação de lacunas críticas, nas quais o financiamento de pesquisas é necessário para o avanço do tratamento e atendimento clínico: William Burman, David M. Margolis e Louis B. Rice (Comitê de Pesquisas da IDSA), Stanley C. Deresinski (SPGC da IDSA) e Padma Natarajan (equipe da IDSA). Os achados e conclusões deste relatório são de responsabilidade dos autores e não representam necessariamente a posição oficial dos *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA.

É importante notar que as diretrizes nem sempre dão conta de variações individuais entre os pacientes. Elas não pretendem suplantar o julgamento médico em relação a pacientes particulares ou situações clínicas especiais. A IDSA considera a adesão a essas diretrizes voluntária, cabendo ao médico a decisão quanto à sua aplicação final, à luz das circunstâncias individuais de cada paciente.

Apoio financeiro. IDSA.

Possíveis conflitos de interesses. H.F.C. já recebeu honorários e fundos de pesquisas e atuou como consultor da Cubist, Ortho-McNeil, Pfizer, Theravance e Targanta. S.E.C. já recebeu honorários da Forest e RibX, atuou como consultora da Merck e recebeu fundos de apoio a pesquisas da Astellas, Cubist e AdvanDx. R.D. já recebeu fundos de pesquisas da Pfizer, Clorox, Sanofi Pasteur, Sage e GeneOhm. S.L.K. já recebeu fundos da Pfizer, atuou como líder consultor em MRSA da Pfizer e está participando de um estudo pediátrico sobre a daptomicina. A.W.K. já recebeu honorários e fundos da Cubist Pharmaceuticals, Merck, Wyeth e Pfizer e atuou como consultor da Cubist Pharmaceuticals, Theravance, Astellas, Pfizer, Merck e Ortho-McNeil e possui ou possuiu ações da Cubist Pharmaceutical, Pfizer e Johnson & Johnson. D.P.L. já recebeu fundos de apoio a pesquisas da Cubist, Johnson & Johnson e Theravance e atuou como palestrante para a Cubist. B.E.M. já atuou como consultora e recebeu fundos de apoio a pesquisas da Johnson & Johnson, Astellas, Pfizer, Cubist, Theravance, Targanta, Sanofi-Aventis, Vicuron Pharmaceuticals e Wyeth-Ayerst. M.R. já recebeu fundos e/ou atuou como consultor/palestrante para a Pfizer, Cubist, Theravance/Astellas, Targanta e Johnson & Johnson. D.A.T. já atuou no conselho consultivo da Pfizer, Ortho-McNeil, Astellas, Schering-Plough e Replidyne. Todos os outros autores negam conflitos de interesses.

Referências

1. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, et al Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(Suppl 1):S62–S80.
2. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(Suppl 1):S51–S61.
3. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:82–98.
4. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49:325–7.
5. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298:1763–71.
6. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279:593–8.
7. Liu C, Graber CJ, Karr M, et al A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004–2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1637–46.
8. D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, et al Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into hospitals. *Clin Infect Dis* 2009; 48:274–84.
9. Purcell K, Fergie J, Peterson MD. Economic impact of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic on the Driscoll Children's Health Plan. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:178–80.
10. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, et al The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med* 2005; 165:1756–61.
11. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355:666–74.
12. Lee TC, Carrick MM, Scott BG, et al Incidence and clinical characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing fasciitis in a large urban hospital. *Am J Surg* 2007; 194:809–12; discussion, 12–13.
13. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43:953–60.
14. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352:1445–53.
15. Wright CT, Stocks RM, Armstrong DL, et al Pediatric mediastinitis as a complication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* retropharyngeal abscess. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:408–13.
16. Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, et al Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117:1673–9.
17. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:100–7.
18. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894–9.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:325–9.
20. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, et al Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41:583–90.
21. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008; 122:805–11.
22. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:703–8.
23. Crary SE, Buchanan GR, Drake CE, et al Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr* 2006; 149:537–41.
24. Rutar T, Chambers HF, Crawford JB, et al Ophthalmic manifestations of infections caused by the USA300 clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ophthalmology* 2006; 113:1455–62.
25. Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, et al Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 40:941–7.
26. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, et al *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med* 2005; 353:1245–51.

27. Field MJ, Lohr KN. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on clinical practice guidelines, clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990; 52–77.
28. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121:1193–254.
29. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:593–8.
30. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:530–4.
31. Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:265–9.
32. Nicholas P, Meyers BR, Levy RN, et al Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8:220–1.
33. Joiner KA, Lowe BR, Dzink JL, et al Antibiotic levels in infected and sterile subcutaneous abscesses in mice. *J Infect Dis* 1981; 143:487–94.
34. Panzer JD, Brown DC, Epstein WL, et al Clindamycin levels in various body tissues and fluids. *J Clin Pharmacol New Drugs* 1972; 12:259–62.
35. Tsuji BT, Rybak MJ, Cheung CM, et al Community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58:41–7.
36. Hulten KG, Kaplan SL, Gonzalez BE, et al Three-year surveillance of community onset health care-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:349–53.
37. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, et al Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2283–8.
38. Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40:280–5.
39. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, et al Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:231–7.
40. Steele RW, Russo TM, Thomas MP. Adherence issues related to the selection of antistaphylococcal or antifungal antibiotic suspensions for children. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:245–50.
41. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120–38.
42. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44:595–7.
43. Vikram HR, Havill NL, Koeth LM, et al Clinical progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis associated with reduced susceptibility to daptomycin. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5384–7.
44. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, et al Development of daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5285–7.
45. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45:601–8.
46. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2137–45.
47. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, et al Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1581–5.
48. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, et al An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1652–3.
49. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653–65.
50. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673–81.
51. Miller BA, Gray A, Leblanc TW, et al Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis* 2010; 50:e63–8.
52. Abdel-Rahman SM, Benziger DP, Jacobs RF, et al Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:330–4.
53. Howe RA, Wootton M, Noel AR, et al Activity of AZD2563, a novel oxazolidinone, against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin or linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3651–2.
54. Wootton M, Howe RA, Walsh TR, et al In vitro activity of 21 antimicrobials against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) and heteroVRSA (hVRSA). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:760–1.
55. Bozdogan B, Esel D, Whitener C, et al Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:864–8.
56. Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, et al Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303:2260–4.
57. Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, et al Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype. *J Infect Dis* 2002; 186:1603–7.
58. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, et al Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the *cfr* gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol* 2008; 46:892–6.
59. Toh SM, Xiong L, Arias CA, et al Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007; 64:1506–14.
60. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, et al Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:528–31.
61. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1651–2.
62. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S186–92.
63. Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, et al Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S193–200.
64. Drew RH, Perfect JR, Srinath L, et al for the Synercid Emergency-Use Study Group; Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:775–84.
65. Sander A, Beiderlinden M, Schmid EN, et al Clinical experience with quinupristin-dalfopristin as rescue treatment of critically ill patients infected with methicillin-resistant staphylococci. *Intensive Care Med* 2002; 28:1157–60.
66. Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, et al Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:950–6.
67. Blaser J, Vergeres P, Widmer AF, et al In vivo verification of in vitro model of antibiotic treatment of device-related infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1134–9.
68. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, et al Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162:96–102.
69. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, et al Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:959–67.
70. Nau R, Prange HW, Menck S, et al Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29:719–24.
71. Euba G, Lora-Tamayo J, Murillo O, et al Pilot study of ampicillin-ceftriaxone combination for treatment of orthopedic infections due to *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4305–10.
72. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998; 279:1537–41.

73. Norden CW, Bryant R, Palmer D, et al Chronic osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*: controlled clinical trial of nafcillin therapy and nafcillin-rifampin therapy. *South Med J* 1986; 79:947–51.
74. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111:e394–434.
75. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Telavancin: a novel lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1908–14.
76. Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, et al Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1429–34.
77. Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, et al Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 2006; 44:108–18.
78. Bismuth R, Zilhao R, Sakamoto H, et al Gene heterogeneity for tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1611–4.
79. Schwartz BS, Graber CJ, Diep BA, et al Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1483–4.
80. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, et al Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1221–9.
81. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:1436–44.
82. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290:2976–84.
83. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, et al Strategies for clinical management of MRSA in the community: summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention, 2006. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html. Accessed 27 April 2009.
84. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, et al Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2628–30.
85. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, et al Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:423–8.
86. Euba G, Murillo O, Fernandez-Sabe N, et al Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2672–6.
87. Sanchez C, Matamala A, Salavert M, et al Cotrimoxazole plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15:10–3.
88. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3086–91.
89. Adra M, Lawrence KR. Trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of severe *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38:338–41.
90. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117:390–8.
91. Hyun DY, Mason EO, Forbes A, et al 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.
92. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, et al Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170:1045–9.
93. Deresinski S. Counterpoint: vancomycin *Staphylococcus aureus*—an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1543–8.
94. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 3):S191–5.
95. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2398–402.
96. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4665–72.
97. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1227–31.
98. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr., et al Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44:190–6.
99. Chang FY, Peacock JE Jr., Musher DM, et al *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:333–9.
100. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:192–7.
101. Lodise TP Jr, McKinnon PS, Levine DP, et al Impact of empirical therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3731–3.
102. Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, et al Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1320–2.
103. Lamer C, de Beco V, Soler P, et al Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281–6.
104. Cooper GL. Pharmacokinetics of vancomycin. Vancomycin: a comprehensive review of 30 years clinical experience. San Diego, CA: Park Row Publishers, 1986; 23–8.
105. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, et al Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1356–8.
106. Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, et al Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2008; 51:291–8.
107. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, et al Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1516–8.
108. Fitch MT, Manthey DE, McGinnis HD, et al Videos in clinical medicine. Abscess incision and drainage. *N Engl J Med* 2007; 357:–20.
109. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1373–406.
110. Lee MC, Rios AM, Aten MF, et al Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:123–7.
111. Young DM, Harris HW, Charlebois ED, et al An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients. *Arch Surg* 2004; 139:947–51; discussion, 51–53.
112. Rajendran PM, Young D, Maurer T, et al Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:4044–8.

113. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, et al Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010; 56:283–7.
114. Duong M, Markwell S, Peter J, et al Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2010; 55:401–7.
115. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, et al Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007; 44:777–84.
116. Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, et al Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; 375:1557–68.
117. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3298–303.
118. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:980–5.
119. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135–42.
120. Perloth J, Kuo M, Tan J, et al Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008; 168:805–19.
121. d'Oliveira RE, Barros RR, Mendonca CR, et al Antimicrobial susceptibility and survey of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pyogenes* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *Microb Drug Resist* 2003; 9:87–91.
122. Libertin CR, Wold AD, Washington JA 2nd. Effects of trimethoprim-sulfamethoxazole and incubation atmosphere on isolation of group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1983; 18:680–2.
123. Trickett PC, Dineen P, Mogabgab W. Clinical experience: respiratory tract. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus penicillin G in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis tonsillitis. *J Infect Dis* 1973; 128:693–5.
124. Han LL, McDougal LK, Gorwitz RJ, et al High frequencies of clindamycin and tetracycline resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulsed-field type USA300 isolates collected at a Boston ambulatory health center. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1350–2.
125. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1785–91.
126. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, et al The effect of soft-tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006; 13:384–8.
127. Squire BT, Fox JC, Anderson C. ABSCSS: applied bedside sonography for convenient evaluation of superficial soft tissue infections. *Acad Emerg Med* 2005; 12:601–6.
128. Epperly TD. The value of needle aspiration in the management of cellulitis. *J Fam Pract* 1986; 23:337–40.
129. Fleisher G, Ludwig S. Cellulitis: a prospective study. *Ann Emerg Med* 1980; 9:246–9.
130. Fleisher G, Ludwig S, Campos J. Cellulitis: bacterial etiology, clinical features, and laboratory findings. *J Pediatr* 1980; 97:591–3.
131. Lee PC, Turnidge J, McDonald PJ. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of soft tissue infections. *J Clin Microbiol* 1985; 22:80–3.
132. Newell PM, Norden CW. Value of needle aspiration in bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *J Clin Microbiol* 1988; 26:401–4.
133. Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004; 350:904–12.
134. Elliott DJ, Zaoutis TE, Troxel AB, et al Empiric antimicrobial therapy for pediatric skin and soft-tissue infections in the era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2009; 123:e959–66.
135. Jeng A, Beheshti M, Li J, et al The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:217–26.
136. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2260–6.
137. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-naztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5):S341–53.
138. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et al Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1683–93.
139. Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, et al Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S172–7.
140. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669–74.
141. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:752–60.
142. Centers for Disease Control Prevention. Environmental cleaning & disinfecting for MRSA: what's the difference between cleaners, sanitizers, and disinfectants? 2010. <http://www.cdc.gov/mrsa/environment/index.html>. Accessed 13 October 2010.
143. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB Jr, et al Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:623–32.
144. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; 37:933–8.
145. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, et al Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8; 4:CD006216.
146. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in nonsurgical patients: a randomized study. *Ann Intern Med* 2004; 140:419–25.
147. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, et al Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1412–6.
148. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010; 362:9–17.
149. Raz R, Miron D, Colodner R, et al A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 1996; 156:1109–12.
150. Ellis MW, Griffith ME, Dooley DP, et al Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3591–8.
151. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, et al Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2008; 148:249–57.
152. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 49:935–41.
153. Yang ES, Tan J, Eells S, et al Body site colonization in patients with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other types of *S. aureus* skin infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:425–31.
154. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352:468–75.
155. Nguyen DM, Mascola L, Brancoft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:526–32.
156. Romano R, Lu D, Holtom P. Outbreak of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among a collegiate football team. *J Athl Train* 2006; 41:141–5.
157. Wiese-Posselt M, Heuck D, Draeger A, et al Successful termination of a furunculosis outbreak due to lukS-lukF-positive, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a German village by stringent decolonization, 2002-2005. *Clin Infect Dis* 2007; 44:e88–95.

158. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, et al Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:121–4.
159. Whitman TJ, Herlihy RK, Schlett CD, et al Chlorhexidine-impregnated cloths to prevent skin and soft-tissue infection in marine recruits: a cluster-randomized, double-blind, controlled effectiveness trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 12:1207–15.
160. American Academy of Pediatrics. Antibacterial Drugs for Newborn Infants. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS eds: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009, p746.
161. Wendt C, Schinke S, Wurttemberger M, et al Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1036–43.
162. Hurwitz R. Atopic dermatitis. In: Hurwitz R, ed. *Clinical pediatric dermatology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993; 55–56.
163. Fisher RG, Chain RL, Hair PS, et al Hypochlorite killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:934–5.
164. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, et al Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD003340.
165. Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of *Staphylococcus aureus* carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. *Am J Infect Control* 2007; 35:106–14.
166. Washington University School of Medicine. *Staphylococcus aureus* decolonization study (SuDS) (NCT00731783). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731783?id5NCT00731783&rank51>. Accessed 13 October 2010.
167. Natividad Medical Center. A prospective trial of nasal mupirocin, hexachlorophene body Wash, systemic antibiotics for prevention of recurrent methicillin resistant staphylococcus aureus infections (NCT01049438). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049438?id5NCT01049438&rank51>. Accessed 13 October 2010.
168. Los Angeles Biomedical Research Institute. A randomized clinical trial to prevent recurrent CA-MRSA infection (PRIMO) (NCT00560599). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560599?id5NCT00560599&rank51>. Accessed 13 October 2010.
169. Simor AE, Phillips E, McGeer A, et al Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007; 44:178–85.
170. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, et al *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005; 41:507–14.
171. Fowler VG Jr., Miro JM, Hoen B, et al *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012–21.
172. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115:674–80.
173. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2463–7.
174. Cosgrove SE, Vigilani GA, Fowler VG Jr., et al Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48:713–21.
175. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Rifampin treatment of prosthetic valve endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 1983; 5(Suppl 3):S543–8.
176. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98:447–55.
177. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, et al Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis* 2009; 49:177–80.
178. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, et al Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3245–9.
179. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, et al Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:831–6.
180. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:334–40.
181. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3061–7.
182. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191:2149–52.
183. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, et al Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1413–21.
184. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, et al Daptomycin therapy for invasive gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–32.
185. Chandorkar G, Abdle-Rahman S, Jacobs R, et al Pharmacokinetics (PK) and safety of 8 and 10 mg/kg of daptomycin in pediatric patients aged 2 to 6 years. [abstract number 1243]. In: Program and abstracts of the 47th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. Philadelphia, PA: Infectious Diseases Society of America, 2009.
186. Boucher H, Corey G, Filler S, et al Appropriateness of two-week therapy for catheter-related *S. aureus* bacteremia [abstract number L-1204]. In: Program and abstracts of the 46th annual meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA, 2006.
187. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:304–11.
188. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46(Suppl 5):S386–93.
189. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, et al Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2:1071–3.
190. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101:68–76.
191. Fowler VG Jr., Li J, Corey GR, et al Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1072–8.
192. Sullenberger AL, Avedissian LS, Kent SM. Importance of transesophageal echocardiography in the evaluation of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Heart Valve Dis* 2005; 14:23–8.
193. Abraham J, Mansour C, Veledar E, et al *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004; 147:536–9.
194. Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, et al Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:67–70.
195. Valente AM, Jain R, Scheurer M, et al Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics* 2005; 115:e15–9.
196. Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:478–86.

197. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104:1029–33.
198. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:458–77.
199. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, et al Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003; 290:3207–14.
200. D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, et al Valve replacement in patients with native valve endocarditis: what really determines operative outcome? *Ann Thorac Surg* 1985; 40:429–38.
201. Mullany CJ, McIsaac AI, Rowe MH, et al The surgical treatment of infective endocarditis. *World J Surg* 1989; 13:132–6; discussion, 36.
202. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, et al *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1302–9.
203. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, et al Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1636–43.
204. Remadi JP, Habib G, Nadji G, et al Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1295–302.
205. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2010; 138:130–6.
206. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al Impact of methicillin-resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:786–92.
207. Shorr AF, Combes A, Kollef MH, et al Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2006; 34:700–6.
208. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al Is methicillin-resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1224–31.
209. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865–9.
210. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, et al Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38:175–80.
211. Conte JE Jr., Golden JA, Kipps J, et al Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1475–80.
212. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, et al Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402–12.
213. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, et al Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25:980–92.
214. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789–97.
215. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134:1200–7.
216. Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, et al Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *J Trauma* 1998; 45:383–7.
217. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:457–62.
218. Sia IG, Berbari EF. Infection and musculoskeletal conditions: osteomyelitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:1065–81.
219. Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:928–35.
220. Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, et al Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:175–88.
221. Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, et al Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect* 2007; 54:539–44.
222. Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failures of appropriately treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect* 2008; 57:110–5.
223. Al-Nammari SS, Lucas JD, Lam KS. Hematogenous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spondylodiscitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32:2480–6.
224. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am J Med* 2003; 114:723–8.
225. Van der Auwera P, Klustersky J, Thys JP, et al Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:467–72.
226. Priest DH, Peacock JE Jr. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005; 98:854–62.
227. Livorsi DJ, Daver NG, Atmar RL, et al Outcomes of treatment for hematogenous *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA. *J Infect* 2008; 57:128–31.
228. Crompton JA, North DS, McConnell SA, et al Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. *J Chemother* 2009; 21:414–20.
229. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, et al Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* 2007; 120:S13–20.
230. Shipton LK, Pillai S, Gold H, et al Experience with daptomycin in *Staphylococcus aureus* bone and joint infections: case series and emergence of nonsusceptibility. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15:324–29.
231. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol* 2006; 44:655–6.
232. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, et al Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:701–6.
233. Broder KW, Moise PA, Schultz RO, et al Clinical experience with linezolid in conjunction with wound coverage techniques for skin and soft-tissue infections and postoperative osteomyelitis. *Ann Plast Surg* 2004; 52:385–90.
234. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:985–8.
235. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38:521–8.
236. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:173–9.
237. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, et al Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004; 32:8–14.
238. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med* 1998; 158:509–17.
239. Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83:403–7.
240. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, et al Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006; 119:e7–10.
241. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, et al Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:586–91.
242. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645–54.

243. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, et al The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:913–20.
244. Zalavras CG, Christensen T, Rigopoulos N, et al Infection following operative treatment of ankle fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467:1715–20.
245. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, et al USA-300 is the predominant genotype causing *Staphylococcus aureus* septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:1076–80.
246. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, et al Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1201–10.
247. Ballock RT, Newton PO, Evans SJ, et al A comparison of early versus late conversion from intravenous to oral therapy in the treatment of septic arthritis. *J Pediatr Orthop* 2009; 29:636–42.
248. Pfausler B, Spiss H, Beer R, et al Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98:1040–4.
249. Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE, et al Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43:449–55.
250. Wang Q, Shi Z, Wang J, et al Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients. *Surg Neurol* 2008; 69:126–9; discussion, 29.
251. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3971–6.
252. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:379–82.
253. Nagashima G, Okamoto N, Okuda M, et al Effect of linezolid against postneurosurgical meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*: case report. *J Infect Chemother* 2008; 14:147–50.
254. Dudley MN, Levitz RE, Quintiliani R, et al Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum and cerebrospinal fluid of adult patients with normal meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:811–4.
255. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1984; 100:881–90.
256. Gerber P, Stucki A, Acosta F, et al Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:720–3.
257. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, et al Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3928–33.
258. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31:723–7.
259. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, et al *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29:245–50.
260. von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, et al Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:267–9.
261. Dylewski J, Martel G. A case of spontaneous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in a health care worker. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004; 15:336–8.
262. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:864–8.
263. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1330–6.
264. Gallagher RM, Pizer B, Ellison JA, et al Glycopeptide insensitive *Staphylococcus aureus* subdural empyema treated with linezolid and rifampicin. *J Infect* 2008; 57:410–3.
265. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007; 35:271–4.
266. Naesens R, Ronsyn M, Druwe P, et al Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2009; 58:1247–51.
267. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 296–308.
268. Vartzelis G, Theodoridou M, Daikos GL, et al Brain abscesses complicating *Staphylococcus aureus* sepsis in a premature infant. *Infection* 2005; 33:36–8.
269. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 47:588–90.
270. Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:632–6.
271. Whitehead WE, Kestle JR. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35:205–10.
272. Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006; 6:43.
273. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362:146–54.
274. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery* 2006; 58:657–65; discussion, 57–65.
275. Amod F, Moodley I, Peer AK, et al Ventriculitis due to a hetero strain of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA): successful treatment with linezolid in combination with intraventricular vancomycin. *J Infect* 2005; 50:252–7.
276. Elvy J, Porter D, Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:461–2.
277. Southwick FS, Richardson EP Jr., Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65:82–106.
278. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol* 2002; 116:667–76.
279. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195:202–11.
280. Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984; 149:471.
281. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, et al Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2006; 42:729–30.
282. Bernardo K, Pakulat N, Fler S, et al Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:546–55.
283. Ho JL, Klempner MS. In vitro evaluation of clindamycin in combination with oxacillin, rifampin, or vancomycin against *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4:133–8.
284. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, et al In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by timekill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:857–64.
285. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:418–20.
286. Booker BM, Stahl L, Smith PF. In vitro antagonism with the combination of vancomycin and clindamycin against *Staphylococcus aureus*. *J Appl Res* 2004; 4:385–95.
287. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3002–4.

288. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128:2732–8.
289. Yanagisawa C, Hanaki H, Natae T, et al Neutralization of staphylococcal exotoxins in vitro by human-origin intravenous immunoglobulin. *J Infect Chemother* 2007; 13:368–72.
290. Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, et al Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38:836–42.
291. Brown EL, Bowden MG, Bryson RS, et al Pediatric antibody response to community-acquired *Staphylococcus aureus* infection is directed to Panton-Valentine leukocidin. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16:139–41.
292. Yoong P, Pier GB. Antibody-mediated enhancement of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:2241–6.
293. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46.
294. Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, et al Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–85.
295. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–92.
296. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203.
297. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.
298. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1536–42.
299. Mohammadi I, Descloux E, Argaud L, et al Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:259–62.
300. Wang JT, Fang CT, Chen YC, et al Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:246.
301. James JK, Palmer SM, Levine DP, et al Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:696–700.
302. Lacy MK, Tessier PR, Nicolau DP, et al Comparison of vancomycin pharmacodynamics (1 g every 12 or 24 h) against methicillin-resistant staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:25–30.
303. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, et al Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:352–4.
304. Ebert SL, Craig W. In vivo cidal activity and pharmacokinetic parameters for vancomycin against methicillin-susceptible and resistant *S. aureus* [abstract 439]. In: Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemother. New York, 1987.
305. Dudley MD, Griffith E, Corcoran C, et al Pharmacokinetic-pharmacodynamic indices for vancomycin treatment of susceptible intermediate *S. aureus* in the neutropenic murine thigh model [abstract 2031]. In: Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999.
306. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, et al Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(Suppl 2):S4–9.
307. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:925–42.
308. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006; 130:947–55.
309. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, et al Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448–51.
310. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3315–20.
311. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166:2138–44.
312. Maor Y, Hagin M, Belausov N, et al Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009; 199:619–24.
313. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:240–5.
314. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4658–66.
315. Lee-Such SC, Overholser BR, Munoz-Price LS. Nephrotoxicity associated with aggressive vancomycin therapy [abstract #1298]. In: Program and abstracts of the 46th annual meeting of the Interscience Conference on antimicrobial agents Chemotherapy. San Francisco, CA: 2006.
316. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29:1107–15.
317. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:483–6.
318. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, et al Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:398–402.
319. Odio C, McCracken GH Jr., Nelson JD. Nephrotoxicity associated with vancomycin-aminoglycoside therapy in four children. *J Pediatr* 1984; 105:491–3.
320. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, et al Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. *Clin Infect Dis* 2003; 36:429–39.
321. Moore MR, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1262–6.
322. Walsh TR, Bolmstrom A, Qvarnstrom A, et al Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2439–44.
323. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3040–5.
324. Tenover FC, Sinner SW, Segal RE, et al Characterisation of a *Staphylococcus aureus* strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:564–8.
325. Wootton M, Howe RA, Hillman R, et al A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:399–403.

326. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1208–15.
327. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR, et al A multicenter study evaluating the current strategies for isolating *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2007; 45:329–32.
328. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson A, et al Evaluation of a new Etest vancomycin-teicoplanin strip for detection of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA), in particular, heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3042–7.
329. Leonard SN, Rossi KL, Newton KL, et al Evaluation of the Etest GRD for the detection of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:489–92.
330. Swenson JM, Anderson KF, Lonsway DR, et al Accuracy of commercial and reference susceptibility testing methods for detecting vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2013–7.
331. Wang G, Hindler JF, Ward KW, et al Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3883–6.
332. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:788–94.
333. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, et al Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1700–5.
334. Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193–200.
335. Alos JI, Garcia-Canas A, Garcia-Hierro P, et al Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:773–5.
336. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:757–60.
337. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 1):S13–24.
338. Sader HS, Fey PD, Fish DN, et al Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4127–32.
339. Wikler MA, Low DE, Cockerill FR, et al Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard—seventh edition. CLSI (formerly NCCLS), 2006; M7–A7.
340. Prakash V, Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Vancomycin MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates differ based upon the susceptibility test method used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4528.
341. Mason EO, Lamberth LB, Hammerman WA, et al Vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* vary by detection method and have subtly increased in a pediatric population since 2005. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; 47:1682–30.
342. Hawkins C, Huang J, Jin N, et al Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167:1861–7.
343. Smith PF, Booker BM, Ogundele AB, et al Comparative in vitro activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacterial isolates from a large cancer center. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:255–9.
344. Cha R, Brown WJ, Rybak MJ. Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3960–3.
345. Moise PA, Smyth DS, El-Fawal N, et al Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:85–90.
346. Pillai SK, Gold HS, Sakoulas G, et al Daptomycin nonsusceptibility in *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility is independent of alterations in MprF. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2223–5.
347. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, et al Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1079–82.
348. Hirschwerk D, Ginocchio CC, Bythrow M, et al Diminished susceptibility to daptomycin accompanied by clinical failure in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:315–7.
349. Kullar R, Davis S, Levine D, et al High-dose daptomycin for complicated gram-positive infections [poster # 1984]. Helsinki, Finland: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009.
350. Credito K, Lin G, Appelbaum PC. Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against *Staphylococcus aureus* assessed by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1504–7.
351. Baltch AL, Ritz WJ, Bopp LH, et al Activities of daptomycin and comparative antimicrobials, singly and in combination, against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus* and its stable smallcolony variant in human monocyte-derived macrophages and in broth. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1829–33.
352. Tsuji BT, Rybak MJ. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2735–45.
353. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, et al Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1714–8.
354. Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, et al Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4172–7.
355. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1549–55.
356. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:584–93.
357. Schwalm JD, El-Helou P, Lee CH. Clinical outcome with oral linezolid and rifampin following recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite prolonged vancomycin treatment. *Can J Infect Dis* 2004; 15:97–100.
358. Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, et al Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:211–5.
359. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, et al Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:273–80.
360. Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49:395–401.
361. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid rifampin. *Pharmacotherapy* 2007; 27:476–9.
362. Egle H, Trittler R, Kummerer K, et al Linezolid and rifampin: drug interaction contrary to expectations? *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77:451–3.

363. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, et al Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol* 2010 Apr 6. [Epub ahead of print].
364. Nace H, Lorber B. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with telavancin. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1315–6.
365. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1747–53.
366. Fox PM, Lampen RJ, Stumpf KS, et al Successful therapy of experimental endocarditis caused by vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* with a combination of vancomycin and betalactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2951–6.
367. Yang SJ, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, et al Daptomycin-oxacillin combinations in treatment of experimental endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with evolving oxacillin susceptibility (the “seesaw effect”). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3161–9.
368. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al Evaluation and treatment of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics* 2007; 120:937–45.
369. Tan TQ, Mason EO Jr, Ou CN, et al Use of intravenous rifampin in neonates with persistent staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2401–6.
370. Deville JG, Adler S, Azimi PH, et al Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S158–63.
371. Steed ME, Vidailac C, Rybak MJ. Novel daptomycin combinations against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents and Chemother* 2010; 54:5187–92.



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04706-900
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br
SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

“Material destinado exclusivamente à classe médica”