



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

---

**MARIA INEZ ALMEIDA**

**INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR**  
***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

---

MARINGÁ  
2006

**MARIA INEZ ALMEIDA**

**INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

**Orientador:** Prof. Dr. João Bedendo

MARINGÁ  
2006

**MARIA INEZ ALMEIDA**

**INFECÇÕES HOSPITALARES CAUSADAS POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

**Aprovado em**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. João Bedendo (orientador)  
Universidade Estadual de Maringá

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Magda Lucia Felix de Oliveira (Titular)  
Universidade Estadual de Maringá

---

Prof. Dr. Celso Luiz Cardoso (Titular)  
Universidade Estadual de Maringá

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Cristina Bronhado Tognim (Suplente)  
Universidade Estadual de Maringá

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lilian Denise Mai (Suplente)  
Universidade Estadual de Maringá

## AGRADECIMENTOS

**Aos meus pais, de forma especial.**

**À minha família e aos meus amigos.**

**Ao orientador Prof. Dr. João Bedendo.**

**Aos professores e amigos do curso.**

**Equipe Laboratório Imunologia UEM.**

**Equipe Laboratório Microbiologia UEM.**

**Diretoria de Enfermagem HURNPR UEL.**

**Equipe de trabalho Materno Infantil HURNPr.**

**Equipe do Laboratório Microbiologia UEL.**

**Equipe de trabalho CCIH e SCIH - HURNPr.**

**Departamento de Enfermagem CCS - UEL.**

**Departamento de Enfermagem CCS - UEM.**

**Equipe de amigos e de trabalho SINDIPROL.**

**Equipe da Divisão de Informática e SAME.**

## RESUMO

### **Infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* em um hospital de ensino**

Este estudo teve como objetivo geral determinar a prevalência de *Staphylococcus aureus* na etiologia das infecções hospitalares em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004, enfatizando o perfil de susceptibilidade frente aos antimicrobianos. As informações são procedentes do “Banco de dados das infecções hospitalares” e “Banco de dados dos resultados de exames do sistema automatizado (MicroScan®)”. Foram avaliadas 74 cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina referentes ao ano de 2004. A taxa de infecção hospitalar geral foi de 5,8%. A taxa de infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente foi de 11%. As amostras de *Staphylococcus aureus* apresentaram um amplo espectro de resistência frente aos antimicrobianos avaliados. A prevalência média de resistência a oxacilina foi de 70,75%; não se observou resistência a vancomicina. Os principais sítios de infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente foram sítio cirúrgico (9,75%), corrente sangüínea (8,75%), pneumonia (6,0%), infecções de pele/tecidos moles (3,5%) e infecções urinárias (1,25%). A técnica de diluição em ágar apresentou resultados diferentes daqueles obtidos através do método automatizado (MicroScan®) na detecção de amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina. Houve concordância nos resultados da técnica de diluição em ágar e o método automatizado na avaliação da susceptibilidade ao antimicrobiano vancomicina.

Palavras-chaves: *Staphylococcus aureus*, resistência bacteriana, infecção hospitalar.

## ABSTRACT

### **Nosocomial Infections caused by *Staphylococcus aureus* in a School Hospital**

This study aimed to determine the prevalence of *Staphylococcus aureus* in the etiology of hospital-acquired infections in a school hospital between 2001 and 2004, highlighting the antimicrobial drug susceptibility profile. Data were retrieved from the nosocomial infection data bank and the results of exams from data bank of the automated system (MicroScan®). Seventy four oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* samples evaluated by MicroScan method, isolated in 2004, were studied using the technique of “minimal inhibitory concentration”. Nosocomial infection rate was 5.8% and the infection rate for oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* was 11%. The samples of *Staphylococcus aureus* presented a broad resistance spectrum for the evaluated antimicrobial drugs. Average prevalence of oxacillin resistance was 70.75%; vancomycin resistance was not found. The main sites of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections were surgical wounds (9,75%), blood stream (8,75%), pneumonia (6,0%), skin (3,5%) and urinary track (1,25%). The agar dilution method presented different results from those obtained by MicroScan® to detect oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* samples, but no difference was found in the results for vancomycin susceptibility.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, bacterial resistance, nosocomial infection.

**ABREVIATURAS E SIGLAS**

APECIH	Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção
ATCC	American Type Culture Collection
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIM	Concentração inibitória mínima
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EDTA	Etilenediaminotetracético
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
HURNPR	Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná
IH	Infecção Hospitalar
INPS	Instituto Nacional de Previdência Social
ITU	Infecções do trato urinário
JCAH	<i>Joint Commission on Accreditation of Hospital</i>
MS	Ministério da Saúde
NNISS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance System</i>
NCCLS	<i>National Committe For Clinical Laboratory Standard</i>
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilina resistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana
OPS	Organización Pan-Americana de La Salud
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SENIC	<i>Study of Efficacy Nosocomial Infection Control</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TSB	<i>Trypticase Soy Broth</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UEM	Universidade Estadual de Maringá
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	15
2.1 Infecção hospitalar .....	19
3 OBJETIVOS .....	27
3.1 Objetivo Geral .....	27
3.2 Objetivos específicos .....	27
4 MATERIAL E MÉTODOS .....	28
4.1 Caracterização da instituição .....	28
4.2 Fonte de dados .....	29
4.3 Banco de dados das infecções hospitalares .....	29
4.4 Banco de bactérias .....	30
4.5 Banco e dados do sistema automatizado .....	30
4.6 Procedimentos com as colônias de bactérias .....	31
4.7 Estudo microbiológico do <i>Staphylococcus aureus</i> .....	32
4.8 Teste para pesquisa da enzima coagulase .....	32
4.9 Sensibilidade a bacitracina .....	33
4.10 Teste de sensibilidade a oxacilina e vancomicina por diluição ágar .....	33
4.11 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa .....	34
5 RESULTADOS .....	35
5.1 Infecção hospitalar e prevalência de <i>Staphylococcus aureus</i> na etiologia das infecções hospitalares .....	35
5.2 Prevalência de <i>Staphylococcus aureus</i> oxacilina resistente .....	35
5.3 Prevalência anual de <i>Staphylococcus aureus</i> oxacilina resistente por sítio anatômico .....	36
5.4 Perfil de sensibilidade de <i>Staphylococcus aureus</i> aos antimicrobianos .....	37
5.5 Perfil de sensibilidade de <i>Staphylococcus aureus</i> a oxacilina e vancomicina .....	38
5.6 Comparação dos resultados entre o sistema automatizado e técnica de diluição em ágar para oxacilina e vancomicina .....	39

6 DISCUSSÃO .....	40
7 CONCLUSÕES .....	56
REFERÊNCIAS .....	57

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, infecções hospitalares são aquelas adquiridas após a admissão de um paciente em um hospital, quer se manifestem durante a internação ou após a alta, quando puderem ser relacionadas com o período de hospitalização ou procedimentos médicos (BRASIL, 1998, 2004a). Segundo Fernandes e Ribeiro Filho (2000), a infecção hospitalar é o envolvimento e a interação de fatores complexos, relacionados ao microrganismos e ao hospedeiro, que violam o equilíbrio da microbiota normal e as próprias defesas do hospedeiro. As principais causas da infecção hospitalar têm origem no desequilíbrio ecológico entre as comunidades microbianas que habitam as superfícies epiteliais e das mucosas dos seres humanos e os mecanismos de defesa anti-infecciosos, decorrentes de procedimentos invasivos e do uso indiscriminado de antimicrobianos.

O aumento da sobrevivência de pacientes graves, com defesas imunológicas comprometidas, provoca alterações significativas no espectro dos microrganismos causadores de infecções hospitalares. A implementação de procedimentos cada vez mais invasivos aliados à utilização de antimicrobianos cada vez mais potentes pode prolongar a vida dos pacientes, mas contribui para elevar a vulnerabilidade à infecção hospitalar (BRASIL, 2004a; FERNANDES, 2000d).

O próprio ambiente hospitalar é considerado um grande reservatório de patógenos virulentos e oportunistas e, assim, as infecções hospitalares podem ser adquiridas não apenas por pacientes, que apresentam maior suscetibilidade, mas também, de forma menos frequente, por funcionários do próprio hospital (BRASIL, 2004b).

As unidades de terapia intensiva (UTIs) são consideradas o epicentro das infecções e, destas unidades, os microrganismos podem ser transmitidos para todo o hospital. Essa disseminação, porém, não fica restrita ao ambiente hospitalar, podendo chegar aos

domicílios e outras instituições de apoio para onde os pacientes são transferidos. Tal disseminação dos microrganismos é influenciada pela pressão seletiva decorrente do uso de antibióticos (FREITAS, 2005; PORTUGAL, 2002).

A Organização Mundial de Saúde considera entre 9% a 20% um índice de infecção hospitalar médio aceitável (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS E CONTROLE DE INFEÇÃO HOSPITALAR, 2005; INFEÇÃO..., 2001). Segundo o Ministério da Saúde, nos EUA e na Europa, a taxa média de infecção hospitalar é de 10% e, no Brasil, é de cerca de 15%. Salienta-se, entretanto, que este índice varia significativamente, já que está diretamente relacionado com o grau de atendimento e complexidade de cada hospital (BRASIL, 2004b; FERNANDES, 2000b).

O aumento nos índices de infecção hospitalar tem levado a comunidade hospitalar a se envolver nos processos de prevenção. O aparecimento de infecções hospitalares causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos tornou-se uma preocupação universal (FREITAS, 2005; PEDREIRA; GALIANA, 2004; RIBEIRO FILHO, 2000). Segundo dados da Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas, as doenças infecciosas matam por ano cerca de 17 a 20 milhões de pessoas no mundo. Cerca de 10 milhões de pessoas adquirem infecções hospitalares. Deste total, quase 300 mil morrem. Nos Estados Unidos, aproximadamente 14 mil pessoas são infectadas e morrem a cada ano em consequência dos microrganismos multirresistentes adquiridos nos hospitais (FREITAS, 2005; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000). A América do Sul tem um dos índices mais altos de resistência bacteriana em infecções hospitalares (SADER, 2003).

Os custos diretos do tratamento de pacientes com infecções são enormes, somando-se ainda a perda de produtividade e, também, a possibilidade real de infecções intratáveis. O custo anual previsto da resistência microbiana nos Estados Unidos é algo em

torno de US\$ 4 bilhões (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2001; FREITAS, 2005).

Entre os grupos de patógenos envolvidos na etiologia das infecções hospitalares destaca-se aquele constituído pelas bactérias da microbiota humana normal, as quais podem causar infecção em indivíduos com estado clínico comprometido (SNYDMAN, 2002). Indivíduos sadios são colonizados intermitentemente por *Staphylococcus* desde a amamentação, podendo albergar o microrganismo na nasofaringe, superfície corporal e na vagina. A partir desses sítios podem contaminar a pele e membranas mucosas de pacientes, objetos inanimados por contato direto ou por aerossol, ocasionando infecções letais determinadas pelos fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos (BRASIL, 2004b).

Estudos multicêntricos, como o National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS), conduzido pelo Center for Disease Control (CDC), mostram *Staphylococcus aureus* como o primeiro patógeno em frequência nas infecções de sítio cirúrgico e o segundo em infecções da corrente sanguínea e respiratória. Dados semelhantes são encontrados em outros estudos no exterior e, também, no Brasil (EL-FAR; RICHTMANN, 2001; RICARDO, 2004). No Brasil, *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (ORSA) ocupa lugar de destaque na etiologia das infecções hospitalares, principalmente em pacientes de unidades de terapia intensiva e em pacientes imunologicamente comprometidos (PEREIRA, 2002; RICARDO, 2004).

*Staphylococcus aureus* tem como característica marcante sua alta ocorrência entre as infecções hospitalares associada à sua versatilidade em adquirir resistência, especialmente às drogas beta lactâmicas (BRASIL, 2004a; EL-FAR; RICHTMANN, 2001). A oxacilina é utilizada para tratar infecção causada por *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase. A resistência a oxacilina é um marcador de resistência e, portanto, se estende a todos os betalactâmicos utilizados na terapêutica que são empregados nos testes de

sensibilidade a drogas antimicrobianas (COUTO; PEDROSA, 2003; FERNANDES et al., 2000; SILVA; RAVANELLO, 2003).

*Staphylococcus aureus* apresenta vários fatores de virulência, que contribuem para a produção de doenças, que incluem formação de cápsula, presença de proteína A na parede celular, constituição da parede celular, produção de enzimas, presença de hemolisinas e produção de toxinas. A virulência, que é multifatorial, é regulada por genes, os quais podem ter a sua expressão ativada ou inibida. Constantemente são descobertas novas propriedades patogênicas peculiares ao *Staphylococcus aureus* (KONEMAN, 2001; SCHAECHTER; EISENSTEIN; ENGLEBRG, 2002).

A resistência a penicilina, oxacilina e vancomicina é uma consequência da pressão seletiva exercida pelos antibióticos e, ainda que os detalhes da epidemiologia da resistência a essas drogas no *Staphylococcus* possam mudar, as forças primordiais que direcionam o fenômeno são semelhantes. Em se tratando do *Staphylococcus aureus*, a questão não é quando a resistência irá ocorrer, mas quão prevalente ela irá se tornar (RICARDO, 2004).

A resistência bacteriana a drogas compreende um sério problema de saúde pública e necessita de medidas de controle urgentes para se reduzir ao máximo a pressão dos antimicrobianos no ambiente, tanto nos hospitais como em outros locais. As condutas de realização de antibiogramas, campanhas educativas sobre os perigos da automedicação e o desenvolvimento da resistência a drogas devem ser associados à pesquisa na busca de novos agentes antimicrobianos (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2001; FREITAS, 2005; PEREIRA, 2002).

Os investimentos no diagnóstico laboratorial dentro das normas internacionais recomendadas são fatores que interferem na prevenção das patologias desencadeadas por microrganismos multirresistentes. Os patógenos multirresistentes são um

marcador da evolução tecnológica da medicina e nem sempre estão associados a práticas assistenciais de má qualidade (STARLING, 2003). Tanto a identificação desses microrganismos, quanto a determinação do grau de susceptibilidade às drogas antibacterianas disponíveis apresentam grande importância para os estudos epidemiológicos das doenças infecciosas em ambiente hospitalar.

A partir do estudo da prevalência das infecções decorrentes do *Staphylococcus aureus*, é possível contribuir com o conhecimento sobre as infecções hospitalares envolvendo o patógeno e sobre o seu perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados na prática clínica. Conhecimentos estes que podem contribuir para medidas de controle, prevenindo a morbidade, letalidade e os custos para o tratamento das infecções hospitalares. Na presente perspectiva, este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência do *Staphylococcus aureus* na etiologia das infecções hospitalares em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004. Tal objetivo é justificado por envolver o estudo de um microrganismo que ocupa um lugar de destaque na etiologia das infecções hospitalares e apresenta grande versatilidade na aquisição de resistência aos antimicrobianos. Os dados a serem obtidos, aliados ao conhecimento já existente, poderão auxiliar nos procedimentos de controle capazes de promover a saúde e possibilitar o conhecimento sobre a prevalência e perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* na instituição estudada.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

O hospitalismo, fruto da patologia derivada das infecções e sépsis nosocomiais, tornou-se provavelmente o maior problema médico epidêmico na metade do século XIX. Neste período, surgiu a anestesia e elevou-se o número de cirurgias, apesar da deplorável condição dos hospitais associada à miséria dos pacientes e da sociedade. Eram evidentes as infecções hospitalares, assim como o número de mortes (GUTIERREZ; OBERDIEK, 2001; RODRIGUES, 1997). As situações eram similares em vários lugares, sendo esta época marcada por estudiosos do tema, como Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) que, em 1841, teve publicado o seu trabalho sobre a etiologia da doença, os meios e os mecanismos de transmissão, prevenção e a profilaxia da infecção. Considerado um dos pioneiros do controle das infecções, tornou compulsória a lavagem de mãos com substância clorada. Na Inglaterra, algumas medidas, tais como o isolamento de pacientes por patologia, já puderam comprovar a diminuição das doenças infecciosas nosocomiais (BOARINI, 2003; FERNANDES, 2000a, 2000b).

Com o surgimento da bacteriologia, aderiu-se ao princípio de que, para cada doença, um agente etiológico deveria ser identificado e combatido por meio de vacinas ou produtos químicos. Foi Louis Pasteur (1822-1895) que, em suas pesquisas, abriu o campo de estudo da bacteriologia. Época caracterizada também pelas grandes conquistas da citologia e microbiologia. Período em que as observações demonstravam que a resistência a antibióticos entre microrganismos de uma mesma população podia ocorrer. Outro estudioso, Paul Ehrlich (1854-1915), elaborou as teorias sobre o mecanismo de ação das drogas e a ligação a receptores específicos nas células sensíveis - princípio da quimioterapia - que desencadearam a era da pesquisa e da indústria química farmacêutica (BOARINI, 2003; FERNANDES, 2000a).



Com o desenvolvimento da terapia antimicrobiana, foi também conhecida pelo homem a resistência microbiana. Em 1929, foi observada a resistência natural de microrganismos aos antibióticos em uma mesma colônia de exemplos de resistência, sendo caracterizada como resistência natural ou resistência adquirida por cepas de forma individual. Um exemplo foi a relação à produção de uma enzima, a penicilinase, que inativava a penicilina. Em 1946, 5% dos *Staphylococcus* eram resistentes a penicilina. Entre 1950 e 1959, já havia relatos de resistência bacteriana, variando de 50% a 90% em vários hospitais. E com o desenvolvimento dos estudos, a resistência alcançou praticamente todas as espécies. (FERNANDES, 2000c; MURRAY et al., 2004b; RICARDO, 2004; TAVARES, 1996). A resistência a antimicrobianos também foi evidenciada em infecções estafilocócicas de origem comunitária (RICARDO, 2004).

Os Estados Unidos e a Europa foram envolvidos por epidemias de infecção estafilocócicas com predomínio de cepas com virulência e resistência aos antimicrobianos. Período marcado por altos índices de mortalidade de pacientes com infecção. O *Centers for Disease Control* (CDC) inicia sua atuação nos hospitais criando uma subdivisão para as infecções hospitalares após uma pandemia de *Staphylococcus* resistentes a penicilina (FERNANDES, 2000c; MURRAY et al., 2000a). Em 1958, aconteceu uma conferência nacional nos Estados Unidos, recomendando aos hospitais a implementação de várias medidas: realização de desinfecção, monitoramento de contaminação ambiental, detecção e tratamento dos portadores nasais de *Staphylococcus* entre membros da equipe de saúde, adoção rigorosa de técnica asséptica e notificação voluntária de casos de infecção causados por *Staphylococcus* à Comissão Controle de Infecção Hospitalar (FERNANDES, 2000c).

Na década de 60, surge a meticilina como alternativa para tratar infecções por *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase; no mesmo ano, já surgiram relatos de casos de resistência. Com esse episódio, associado à ampla e indiscriminada utilização de

antibióticos no ambiente hospitalar em quase todos os países, o aumento de microrganismos multirresistentes tornou-se dramático (EL-FAR; RICHTMANN, 2001; RIBEIRO FILHO, 2000; SADER, 1993).

O desenvolvimento histórico da resistência antimicrobiana foi também atribuído à associação de antibióticos com outras drogas, à ausência de políticas controladoras de uso, à automedicação, à utilização de antibióticos sem esclarecimento do agente etiológico e seu perfil de sensibilidade, à ausência de regulamentação para ensaios clínicos com novas formulações e à falta de um programa de controle de infecção nos hospitais, entre outras causas (EL-FAR; RICHTMANN, 2001; RIBEIRO FILHO, 2000). Em 1963, ocorreu outra conferência nacional nos Estados Unidos, cuja orientação foi abordar a infecção hospitalar (IH) pelo método epidemiológico, organizar o sistema de vigilância de episódios de IH e a valorização de atividades educativas para atualização dos profissionais de saúde (FERNANDES, 2000b).

Em 1970, aconteceu a Primeira Conferência Internacional Sobre Infecção Hospitalar nos EUA e o Centro de Controle de Doenças (CDC) tornou-se um centro de referência para apoio das atividades sobre o tema. Nesta década aconteceram intensas reformulações das atividades de controle de infecção com a adoção das recomendações efetuadas pelo CDC. Surge o *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNISS). Passa a existir também o *Study of Efficacy Nosocomial Infection Control* (SENIC), tendo como objetivo a mensuração da extensão e avaliação da eficácia na redução dos episódios de infecção hospitalar. Em 1976, o sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares para a acreditação dos hospitais americanos é incorporado pela *Joint Commission on Accreditation of Hospital* (JCAH) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005). No final dos anos 70, surge *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e análogos,

como a dicloxacilina, como o patógeno hospitalar de destaque (COUTO; PEDROSA, 2003).

Nos anos 80, se consolidaram as experiências relacionadas ao progressivo aperfeiçoamento dos métodos de vigilância epidemiológica, utilizando-se pistas diagnósticas, informatização dos dados, atividades educativas e abordagem pró-ativa dos episódios de infecção. Neste período, foi realizada a Segunda Conferência Internacional de Infecção Hospitalar, durante a qual ocorreu troca de experiências e debates com ênfase na avaliação do custo/benefício das ações de controle de infecção hospitalar. Em 1985, o projeto SENIC concluiu suas atividades com redução de um terço à metade os episódios de infecção hospitalar, além de uma economia de cerca de três vezes o montante investido nas ações de prevenção. Desta forma, a eficiência das medidas de controle passou a ser fundamental para a sobrevivência econômica das instituições hospitalares. No final da década de 90, foram relatados os primeiros casos de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina no Japão e nos Estados Unidos (EL-FAR; RICHTMANN, 2001; FREITAS, 2005).

Em 1997, o *Antimicrobial Surveillance Program* (SENTRY) inicia suas atividades como programa mundial e longitudinal de vigilância de resistência a antimicrobianos, tendo por base estudos epidemiológicos e microbiológicos, coletando bactérias em mais de 100 centros médicos do mundo, avaliando os diferentes tipos de infecção e testando os antibióticos disponíveis. O SENTRY é considerado o mais amplo dos programas, embora existam, atualmente, vários outros programas mundiais em atividade. A importância deste programa é destacada pela agilidade com que detecta resistência a novos antimicrobianos (SADER, 2003; SADER et al., 2001). Outra questão importante é o auxílio que presta na caracterização molecular dos mecanismos de resistência, assessorando tanto no diagnóstico da fonte de contaminação como na identificação da forma de disseminação de clones e no controle de surtos (UENO; JORGE, 2001).

Entre as infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos, as infecções respiratórias são as mais frequentes. Entre os agentes etiológicos causadores de infecção, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina ocupa o segundo lugar na classificação, estando em primeiro a *Pseudomonas aeruginosa*. Os Estados Unidos e a Europa possuem taxas superiores às de outros países (SADER, 2003). Nos Estados Unidos, ORSA é responsável por aproximadamente 25% das infecções nosocomiais e, segundo relatórios, as infecções ORSA adquiridas na comunidade estão aumentando (FREITAS et al., 2004; KREISWIRTH, 2001). As infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente envolvem um tratamento com custo levado por ser um patógeno difícil de ser erradicado. Em algumas instituições médicas na cidade de Nova York, este microrganismo é responsável por aproximadamente 29% das infecções, estando associado a 50% das mortes (KREISWIRTH, 2001).

## **2. 1 Infecção hospitalar**

A bacteriologia, no Brasil, surgiu no século XX com a criação do Instituto de Bacteriologia, o qual tanto preparava vacinas como trabalhava na área de microbiologia. Na primeira década do século XX, predominou a saúde pública e iniciava a preocupação com a infecção hospitalar e com os primeiros surtos por *Staphylococcus* resistente a penicilina (FERNANDES, 2000b).

A necessidade de controle da contaminação hospitalar no Brasil surge na década de 50, existindo preocupação com a implementação de medidas ambientais, com as técnicas assépticas e também com os microrganismos resistentes. Na década de 60, o termo “infecção hospitalar” surgiu em artigos publicados, nos quais se destacavam temas como microrganismos isolados, perfil de sensibilidade, tipagem de microrganismos e o emprego de antibióticos. Em 1976, o Instituto Nacional de Previdência Social (INPS), determina, através

da Ordem de Serviço SAM nº. 39.24/76, que em todos os seus hospitais sejam instituídas Comissões de Controle de Infecções Hospitalares (CCIHs). Em 1983, o Ministério da Saúde promulga a Portaria nº. 196, de 24 de junho, determinando que todos os hospitais do país deviam manter CCIHs, sendo as medidas para diminuir a resistência microbiana um dos pontos de atuação de uma CCIH (BRASIL, 1998; FERNANDES, 2000d).

Em 1985, é publicado pelo Ministério da Saúde o “Manual de Controle de Infecção Hospitalar”, na tentativa de se delinearem medidas básicas de prevenção e controle das infecções hospitalares adaptadas e voltadas para a realidade nacional. Em 1987, a Portaria nº 232 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União de 6 de abril de 1988, cria o Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar, que em 1990 transformar-se-ia em Divisão de Controle de Infecção Hospitalar. Em 27 de agosto de 1992, o Ministério da Saúde expede, em forma de anexos, normas para o controle das IH, devendo constituir-se da CCIH, responsável pela normatização, e do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), encarregado do exercício das ações programadas (BRASIL, 1998).

Em 1994, o Ministério da Saúde elaborou um projeto de estudo denominado “Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares e Avaliação da Qualidade das Ações de Controle de Infecção Hospitalar”, envolvendo 99 hospitais das capitais brasileiras e 8.624 pacientes. No país existiam cerca de 8.000 hospitais; desses, 6.180 eram próprios ou credenciados ao Sistema Único de Saúde e 1.670 hospitais possuíam CCIH. Foi encontrada uma taxa de infecção hospitalar de 15,5%, taxa de pacientes com infecção hospitalar de 13%; nos hospitais públicos a taxa foi de 18,4% e nos hospitais privados sem fins lucrativos foi de 10%. Dos hospitais avaliados, 50% não contavam com laboratório de microbiologia; dos laboratórios existentes, somente um terço desenvolvia algum tipo de controle de qualidade e apenas 6,1% dos laboratórios estudados contavam com rotinas para coleta e transporte de materiais (BRASIL, 2004b; FERNANDES; RIBEIRO FILHO; BARROSO, 2000;

INFECÇÃO ..., 2001). Segundo Hoefel (2005), no Brasil, este é o único estudo oficial sobre taxas de infecções nas instituições hospitalares brasileiras.

O Comitê Científico da Sociedade Brasileira de Infectologia elaborou, durante os anos de 2000 e 2001, diretrizes sobre prevenção de infecções hospitalares. Os principais meios de prevenção enfocam a lavagem das mãos, o isolamento de pacientes com doenças transmissíveis e medidas específicas de prevenção para cada sítio de infecção. As recomendações abordaram também os temas: infecções associadas a cateteres venosos centrais de curta duração, infecções de sítio cirúrgico, profilaxia antimicrobiana por sítio cirúrgico, infecções do trato urinário e pneumonia (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2001; MEDEIROS et al., 2002).

Entre os isolados dos casos de infecção hospitalar, *Staphylococcus aureus* possui a importante característica de ser capaz de integrar-se à microbiota normal do hospedeiro, estabelecendo um estado de portador crônico denominado de colonizado. As taxas de colonização entre indivíduos da comunidade ficam entre 20% e 50%; contudo, taxas maiores são observadas entre profissionais de saúde. Os fatores que influenciam a aquisição de infecção incluem a idade, o estado imunitário, a doença de base e as intervenções diagnósticas e terapêuticas. Idades extremas estão associadas a uma menor resistência imunológica à infecção (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2001; MURRAY et al., 2000b; PORTUGAL, 2002; RICARDO, 2004).

O gênero *Staphylococcus* apresenta 32 espécies e 15 subespécies. São cocos Gram-positivos, crescem em agrupamentos irregulares, apresentam diâmetro entre 0,5 a 1µm, são imóveis, são aeróbios e anaeróbios e catalase-positiva. Crescem em meio contendo 10% de cloreto de sódio e em temperatura entre 18 e 40°C. Não formam esporos, a maioria não produz cápsula e algumas espécies são capazes de resistir a vários agentes químicos e físicos (KONEMAN et al., 2001; MURRAY et al., 2004a). Causam várias doenças sistêmicas

potencialmente fatais, como infecções cutâneas, de tecidos moles, de ossos e das vias urinárias e infecções oportunistas. Dentre as espécies, muitas são encontradas em amostras biológicas humanas. Dentro do gênero, *Staphylococcus aureus* é o mais virulento. Destacam-se ainda *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Staphylococcus capitis* e *Staphylococcus haemolyticus*. *Staphylococcus aureus* é a única espécie encontrada em seres humanos que produz a enzima coagulase, sendo denominado coagulase-positiva (MURRAY et al., 2004b).

As infecções por *Staphylococcus aureus* estão relacionadas com a topografia da infecção e com o tempo de internação dos pacientes. Entre os isolados, *Staphylococcus aureus* é o patógeno mais comum e em vários estudos internacionais e nacionais tem sido o primeiro em frequência nas infecções de sítio cirúrgico e o segundo em pneumonias e infecções da corrente sanguínea (RICARDO, 2004).

As infecções de sítio cirúrgico representam aproximadamente 24% do total de infecções hospitalares, sendo o segundo tipo mais frequente. O tempo de permanência prolongado no período pré-operatório expõe o paciente às cepas hospitalares, a presença de infecção concomitante de drenos e próteses, o estado nutricional dos tecidos operados e, em especial, a técnica cirúrgica utilizada são importantes fatores de risco para aquisição de infecção. A infecção da ferida cirúrgica por *Staphylococcus aureus* é importante em muitas instituições. O principal fator predisponente é o potencial de contaminação da cirurgia, além do tempo de duração do procedimento e da condição pré-operatória do paciente (BRASIL, 2004a; FERNANDES; RIBEIRO FILHO; BARROSO, 2000). Considerando que algumas espécies de *Staphylococcus aureus* colonizam a pele, a técnica de preparo da pele do paciente cirúrgico é outro fator relevante, que deve ser considerado quando da implementação de medidas de prevenção (RABHAE; RIBEIRO FILHO; FERNANDES, 2000; TURRINI; SANTO, 2002).

A infecção do trato respiratório é também uma das principais causas de infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus*. Fatores como idade, patologia de base, instrumentação do trato respiratório, colonização da orofaringe, flora intestinal favorecida pela neutralização do pH do estômago, uso de sondas, realização de endoscopia, uso de equipamentos de terapia respiratória e bronco aspiração predispõem ao aparecimento dessas infecções. A pneumonia hospitalar está associada à utilização de ventilação mecânica, principalmente nas unidades de terapia intensiva, e apresenta alta taxa de mortalidade (BRASIL, 2004b; FERNANDES; ZAMORANO; TOREZAN FILHO, 2000).

A presença de microrganismos viáveis no sangue do paciente representa uma das mais importantes complicações do processo infeccioso. A maioria dos episódios apresenta origem hospitalar e também pode ser resultante de microrganismos que apresentam resistência aos antimicrobianos. As infecções sistêmicas por *Staphylococcus aureus* são, muitas vezes, causas importantes de infecções hospitalares. As tecnologias adotadas nas instituições hospitalares introduziram o uso de terapias cada vez mais invasivas, contribuindo para maior sobrevida do paciente e, conseqüentemente, para o aumento da incidência de infecções da corrente sangüínea relacionada a acessos vasculares. Os fatores de risco associados a esse tipo de infecção são: idade, alterações dos mecanismos de defesa locais ou sistêmicos como perda da integridade da pele, imunodeficiência ou imunodepressão, utilização de insumos contaminados, emulsões lipídicas, severidade da doença de base, entre outros (SCHAECHTER, 2002).

Dentre as principais infecções hospitalares estão as infecções do trato urinário (ITU). A instrumentação do sistema urinário representa o fator de risco mais importante na aquisição de ITU, principalmente a sondagem vesical, associada a cerca de 90% dos casos. Com a utilização do sistema de drenagem fechado, em torno de 5% a 10% dos pacientes desenvolveram bacteriúria por cada dia de cateterização (BRASIL, 2004b). Os



fatores de risco associados ao hospedeiro que resultam em maior incidência de infecção relacionada ao cateter vesical são: idade avançada, sexo feminino, gravidez, puerpério, colonização do meato uretral, urina vesical residual, doenças subjacentes graves e uso indiscriminado de antimicrobianos. Embora a prevalência destes agentes se modifique em diferentes instituições, *Staphylococcus aureus* se destaca como causa de pielonefrites (FERNANDES et al., 2000; PORTUGAL, 2002).

*Staphylococcus aureus* dispõe de um conjunto de mecanismos de virulência e de grande versatilidade e estratégias para o desenvolvimento de patologias. Como relevante patógeno humano, associa-se a capacidade de integrar-se à microbiota normal do hospedeiro. Acentuando a importância do *Staphylococcus aureus* enquanto agente de infecções, destaca-se a marcante tendência para resistência aos antimicrobianos (BRASIL, 2004b; LOUREIRO et al., 2000; RICARDO, 2004). Outro problema é a comprovação de pacientes portadores de isolados resistentes ao serem admitidos no hospital, tendo o crescimento do microrganismo favorecido em face da pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos (CASTRO, 2003).

Para a definição de bactéria multirresistente é considerada a presença de resistência a duas ou mais drogas de classes distintas, às quais habitualmente seriam sensíveis. Desta forma, a resistência a certas drogas de primeira linha pode ser considerada como critério para indicar cepas bacterianas problemáticas, com perfis de sensibilidade distintos dos comumente encontrados em outros isolados da mesma espécie (CASTRO, 2003; PORTUGAL, 2002).

Segundo Ricardo (2004), as cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* são oxacilina resistentes em 30% a 50% e com importância na prevalência, principalmente em unidades de terapia intensiva e em pacientes imunologicamente comprometidos. Os fatores de risco para aquisição da resistência estão relacionados ao tempo de hospitalização prolongado, à gravidade da doença de base, ao número de cirurgias ou procedimentos invasivos tais como:

cateteres vesicais, vasculares, tubos endotraqueais, entre outros, e à exposição prévia a antibióticos, especialmente cefalosporinas ou aminoglicosídeos (CASTRO, 2003; MURRAY et al., 2004c).

As principais estratégias para se evitar a disseminação de resistência são a vigilância, o isolamento de pacientes com cepas multirresistentes, lavagem das mãos e adoção de medidas visando à identificação precoce de pacientes portadores ou infectados com cepas multirresistentes. Com a adoção dos procedimentos apropriados para o isolamento do paciente, a possibilidade de transferência do microrganismo para outros pacientes diminui, o que é um fator que previne a colonização da equipe e disseminação intra-hospitalar. (BRASIL, 2004b; PORTUGAL, 2002; RICARDO, 2004).

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos pode ser determinado pelo método de difusão em ágar pelo sistema de discos, diluição em placa ou tubos, diluição em ágar ou mesmo através de equipamentos de diferentes graus de automação que fornecem valor de pontos de corte que permitem aproximar os valores da concentração inibitória mínima (CIM). Outra técnica considerada prática, rápida e que não requer equipamento é o E-test® (AB Biodisk, Estocolmo, Suécia): uma fita estreita de material plástico que contém um gradiente com concentrações crescentes de antibiótico, que é colocada em ágar de Miller-Hinton de maneira semelhante ao teste de difusão em disco. O valor da concentração inibitória mínima (CIM) é determinado pela concentração mínima de um medicamento capaz de inibir o crescimento bacteriano, sob condições próprias de incubação e de tempo (BRASIL, 2000). A prova de resistência a bacitracina pode ser realizada através do método tradicional de difusão em ágar (BRASIL, 2004b; LEME; PIGNATARI, 1996).

Algumas estirpes de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistentes (ORSA) são muitas vezes resistentes a vários antibióticos além das penicilinas e das cefalosporinas e, ocasionalmente, são sensíveis apenas a vancomicina e a teicoplanina. As infecções por

amostras de ORSA são semelhantes às causadas por estirpes sensíveis. Pode ocorrer a disseminação epidêmica de estirpes altamente transmissíveis de hospital para hospital de uma região ou de um país (CASTRO, 2003; FARMÁCIA..., 2005; PENTEADO FILHO, 2004; RICARDO, 2004).

Segundo Bernardes, Jorge e Leão (2004), cerca de 80% das infecções estafilocócicas vêm sendo tratadas com glicopeptídeos como vancomicina e teicoplanina. Segundo Oliveira et al. (2001), entre os fatores relacionados à emergência de cepas com resistência intermediária a vancomicina estão o tratamento prolongado, o uso em larga escala e a capacidade de resposta imunológica do paciente. As cepas com resistência intermediária a vancomicina apresentam maior capacidade de sobreviver na presença da droga, o que resulta em uma bactéria capaz de multiplicar-se e permanecer viável no sítio de infecção. Em hospitais brasileiros, a existência de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida a vancomicina alerta para a possibilidade de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina se propagar rapidamente no Brasil, o que é justificado pela falta de controle adequado da infecção hospitalar.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Determinar a prevalência de *Staphylococcus aureus* na etiologia das infecções hospitalares em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Determinar a prevalência das infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* no período de 2001 a 2004;
- Identificar a prevalência de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, entre as infecções hospitalares no período de 2001 a 2004;
- Comparar os resultados do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos oxacilina e vancomicina obtidos pelo sistema automatizado (MicroScan®) com os obtidos pela diluição em ágar, para os isolados clínicos do ano de 2004.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Caracterização da instituição

O presente estudo foi desenvolvido em um hospital de ensino público do Estado do Paraná que tem por objetivo o desenvolvimento de ensino, pesquisa e extensão de serviços à comunidade. A comunidade interna é composta por aproximadamente 3700 pessoas, divididas em 310 docentes, 1.718 servidores do quadro técnico-administrativo e 1.705 alunos de graduação e pós-graduação *stricto e lato sensu* (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ, 2005).

A instituição, centro de referência para o Sistema Único de Saúde, possui representação no Conselho Estadual de Saúde e no Conselho Municipal de Saúde. Atende pacientes de cerca de 250 municípios do Paraná e outros estados e regiões do País. Conta com 333 leitos. Mensalmente efetua aproximadamente 1.150 internações, 12.000 atendimentos ambulatoriais em 34 especialidades clínicas e 600 cirurgias. O laboratório de análises clínicas realizou uma média de 693 mil exames/ano no período de 2001 a 2004. No pronto socorro, totalizam-se aproximadamente 7.000 atendimentos/mês em 5 especialidades. Dispõe de atendimento em unidades de terapia intensiva (UTI) para neonatologia, pediatria, e, para adultos, conta com UTI 1 e UTI 2. Desenvolve atendimento em hemodiálise, oncologia, hemodinâmica, doenças transmissíveis e maternidade para pacientes de alto risco (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ, 2004, 2005).

A instituição conta com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) oficialmente constituída. Com uma equipe de docentes e técnicos, é fonte potencial de informações, estudos e medidas de prevenção de infecções hospitalares. O laboratório de microbiologia da CCIH mantém e desenvolve um banco de dados sobre as infecções hospitalares e um banco de microrganismos isolados de casos clínicos.

## 4.2 Fontes de dados

Este estudo foi desenvolvido consultando as informações armazenadas nos bancos de dados e de bactérias da instituição, sendo eles:

- a - banco de dados das infecções hospitalares da instituição, nos anos de 2001 a 2004, no Sistema Automatizado de Controle de Infecção Hospitalar da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH);
- b - banco de amostras de bactérias com cultura positiva para *Staphylococcus aureus*, isoladas no ano de 2004, pelo Laboratório de Microbiologia da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar;
- c - banco de dados dos resultados de exames do sistema automatizado (MicroScan®), do Laboratório de Análises Clínicas, referente a 2004.

## 4.3 Banco de dados das infecções hospitalares

Os dados referentes às infecções classificadas como hospitalares durante os anos de 2001 a 2004 foram procedentes do banco de dados da CCIH, que possui registros das infecções hospitalares no Sistema Automatizado de Controle de Infecções Hospitalares (SACIH). A coleta de dados envolveu informações referentes a taxa de infecção hospitalar do período, topografia das infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente.

Os dados foram cadastrados em planilha do programa Excel, tabulados e analisados para se determinar a prevalência de infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus*, identificar as infecções hospitalares de acordo com a topografia e o perfil de sensibilidade das amostras aos antimicrobianos usualmente empregados na prática clínica.

#### 4.4 Banco de bactérias

O banco de amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas em 2004 pelo laboratório de Microbiologia da CCIH foi composto inicialmente de 96 cepas. Considerando que algumas amostras e/ou dados de identificação não puderam ser recuperados, foram excluídas 10 cepas. Entre as 86 amostras restantes, havia ainda 12 cepas com laudo do sistema automatizado (MicroScan®) positivo para *Staphylococcus aureus* sensível a oxacilina. Foi submetido à técnica de diluição em ágar um total de 74 cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina.

#### 4.5 Banco de dados do sistema automatizado

Os isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* obtidos em 2004 e estocados no banco de bactérias do laboratório de análises clínicas apresentavam avaliação quanto à susceptibilidade a antimicrobianos por microdiluição pelo sistema automatizado MisroScan®, Dade Bering, Sacramento, Califórnia, USA, utilizando Painéis MicroScan® PC 12 (Gram Positivo) liofilizados e diluição em ágar. Foram utilizadas as informações registradas no sistema automatizado MicroScan® no ano de 2004 dos isolados clínicos estocados no banco de bactérias. Os antibióticos testados foram amoxicilina/clavulanato, ampicilina, cefazolina, cefotaxima, cefalotina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, imipenem, nitrofurantóina, norfloxacina, oxacilina, penicilina G, rifampicina, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprim e vancomicina.

Os resultados de sensibilidade para os antimicrobianos do sistema automatizado totalizaram 74 laudos de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina. Somente foram comparados os resultados dos isolados clínicos que apresentaram cultura viável e que

foram submetidas à técnica de diluição em ágar para os antimicrobianos oxacilina e vancomicina. Os resultados dos testes de sensibilidade pelo sistema automatizado (MicroScan®), para os antimicrobianos oxacilina e vancomicina, foram comparados com aqueles obtidos na técnica de diluição em ágar. Os resultados obtidos com as duas técnicas foram comparados empregando-se teste estatístico para proporção (MAGALHÃES; LIMA, 2002).

#### **4.6 Procedimentos com as colônias de bactérias**

Os isolados bacterianos foram cedidos pelo serviço de microbiologia do laboratório da CCIH. Foram realizados subcultivos das amostras, os quais foram transportados para o Laboratório de Microbiologia Básica da Universidade Estadual de Maringá para dar prosseguimento aos experimentos.

As colônias foram semeadas em meio Miller Hinton Ágar por técnica de esgotamento, a seguir, incubadas na estante em temperatura  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ , por 18 a 24 horas. Após a identificação macroscópica, as colônias puras foram novamente semeadas utilizando a técnica acima, em 2 placas e incubadas por 18 a 24 horas em temperatura de  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ . Uma das placas de cada cultura foi mantida em geladeira por 24 horas até a realização do teste de susceptibilidade a oxacilina e vancomicina, utilizando o método de difusão em ágar pelo sistema de diluição das colônias de *Staphylococcus aureus*. A segunda placa de cada colônia de *Staphylococcus aureus* foi utilizada para coleta de massa de bactérias, que foi transferida para placas contendo meio de ágar + solução de glicerol a 30% estéril, distribuída em frascos Ependorf com capacidade de 1,5ml e estocada em freezer a  $-20^\circ\text{C}$  (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004).



#### **4.7 Estudo microbiológico das colônias de *Staphylococcus aureus***

O estudo bacteriológico para confirmação de gênero e espécie foi efetuado com a recuperação das amostras pela ativação em caldo Trypticase Soy Broth (TSB) por 24 horas na estante a  $36 \pm 1^\circ \text{C}$ , e semeadura por técnica de esgotamento para ágar manitol salgado. As colônias desenvolvidas em ágar manitol salgado com características morfológicas típicas de *Staphylococcus aureus* (cocos, cachos de uva, gram-positivo, pigmentado) foram submetidas a estes métodos de identificação, seguindo procedimentos técnicos: coloração de Gram, visualização em microscópio com objetiva de imersão, prova de coagulase, prova da produção de catalase e avaliação da sensibilidade a bacitracina (BRASIL, 2004a, 2004b; MURRAY et al., 2004b, 2004c)

#### **4.8 Teste para pesquisa da enzima coagulase**

Para a detecção da atividade da coagulase, foram utilizadas as colônias de bactérias adicionadas a um tubo contendo plasma de coelho com ácido etilenediaminotetracético (EDTA), incubado em estante em temperatura  $35 \pm 1^\circ \text{C}$ , e lidas após 4 horas a 24 horas. Durante a incubação observou-se a formação de coágulo. A coagulase extracelular reage com uma substância presente no plasma denominada de fator de reação da coagulase, formando um complexo que reage com o fibrinogênio, formando fibrina. Raras cepas *Staphylococcus aureus* podem ser coagulase negativa (BRASIL, 2004a; KONEMAM et al., 2001; MURRAY et al., 2004c).

#### 4.9 Sensibilidade a bacitracina

O teste de sensibilidade a bacitracina foi realizado pela técnica de difusão em meio ágar solidificado com discos impregnados com o antimicrobiano, utilizando-se o método de suspensão direta da colônia. Com alça bacteriológica estéril, foram transferidas de 3 a 5 colônias pequenas de culturas para tubo contendo 4 a 5 mL de caldo nutritivo (TSB). Após a homogeneização, foi realizada a comparação entre a turvação do inóculo com a turvação do tubo 0,5 da escala de McFarland ( $1,5 \times 10^8$  UFC/mL). A leitura foi feita com auxílio de aparelho fotométrico, em absorvância de 625 nm, podendo estar entre 0,08 e 0,10 da escala. Após o preparo do inóculo, foi introduzido um *swab* de algodão estéril no interior do tubo, eliminando o excesso de líquido com pressão na parede interna do tubo. O *swab* foi então aplicado a toda a superfície da placa de ágar Mueller-Hinton, de modo a se obter crescimento homogêneo. Deixou-se a placa secar por 5 minutos. Do frasco de discos contendo bacitracina, em temperatura ambiente, foi retirado um disco com auxílio de pinça estéril e aplicado e pressionado sobre a superfície do ágar Muller-Hinton. A placa foi invertida e incubada na estante a  $35^{\circ} \pm 1^{\circ}$  C por 18 horas. Após o período, foi avaliado o diâmetro do halo de inibição do crescimento. Colônias de *Staphylococcus aureus* resistentes a bacitracina crescem até a borda do disco (BRASIL, 2004a; KONEMAM et al., 2001; SADER, 2000).

#### 4.10 Teste de sensibilidade a oxacilina e vancomicina por diluição em ágar

O perfil de susceptibilidade antimicrobiana a oxacilina e vancomicina foi realizado segundo método de diluição ágar; as concentrações de antimicrobianos são incorporadas no meio ágar. Cada placa apresenta uma concentração de antimicrobiano. As bactérias são semeadas utilizando o inoculador e as placas são colocadas em estufa por 24 horas a 36 graus C. de temperatura. A metodologia é recomendada pelo National Committee for Clinical

Laboratory Standard (2004). Após avaliação e análise dos resultados dos testes de sensibilidade, foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) das amostras isoladas durante o ano de 2004. Foram utilizados isolados clínicos *Staphylococcus aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 29213 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 para controle de qualidade do teste.

Os resultados da sensibilidade à oxacilina e vancomicina pela técnica de diluição em ágar e sistema automatizado (MisroScan®), foram comparados empregando se teste estatístico para proporção (MAGALHÃES; LIMA, 2002). Os dados deste estudo foram cadastrados em planilha do programa Excel, tabulados e analisados para se determinar o perfil de sensibilidade das amostras *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos.

#### **4.11 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa**

O presente estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HURNPr, parecer CEP 002/05, por estar em conformidade com a Resolução 196/96 – Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 1996).

## 5 RESULTADOS

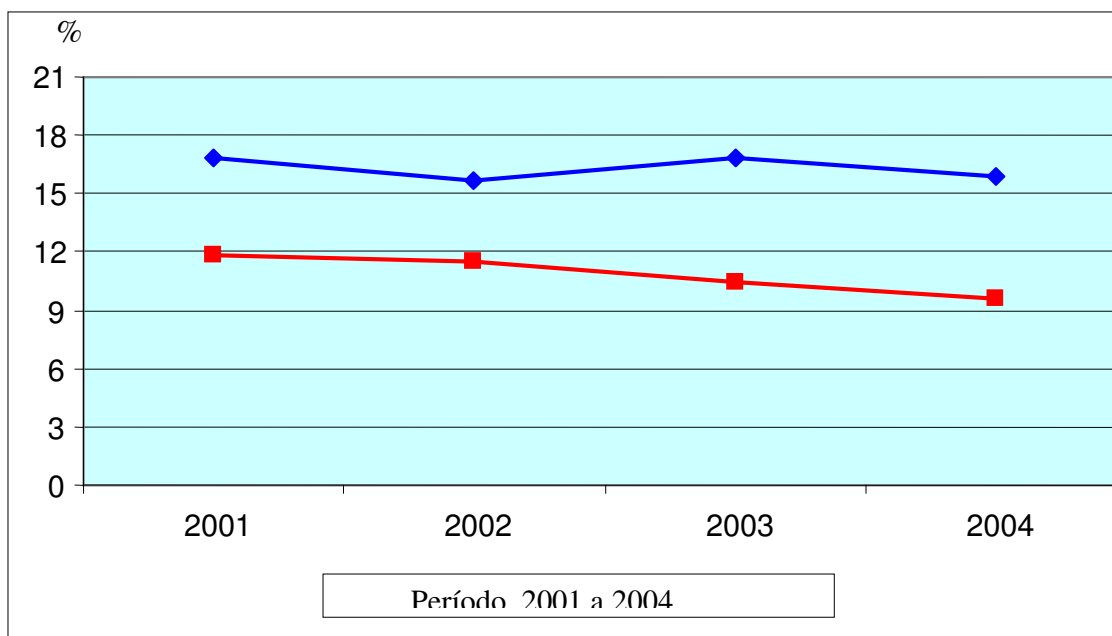
### Infecção hospitalar e prevalência de *Staphylococcus aureus* na etiologia das infecções hospitalares

A taxa média de infecção hospitalar no período de 2001 a 2004 foi de 5,8%. Entre microrganismos mais isolados as bactérias somaram 90% e os fungos, 10%. A média da prevalência de *Staphylococcus aureus* entre as infecções hospitalares no período de 2001 a 2004 foi de 16,3%. No ano de 2001, a prevalência foi de 16,8 %; em 2002, 15,7%; em 2003, 16,8 % e no ano de 2004 somaram aproximadamente 15,9% das infecções.

#### 5.2 Prevalência *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente

A taxa média de infecção hospitalar por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente foi de 11%. Anualmente, a taxa de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente foi, em 2001, de 11,84%; em 2002 totalizou 11,52%; em 2003 representou 10,45% e em 2004 foi de 9,58%.

**Figura 1-** Prevalência das infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* (—◆—) e as infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (—■—) em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004.



### 5.3 Prevalência anual de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, por sítio anatômico

Os principais sítios de infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, no período de estudo, foram sítio cirúrgico (9,75%), corrente sanguínea (8,75%), pneumonia (6,0%), infecções de pele/ tecidos moles (3,5%) e infecções urinárias (1,25%).

A taxa de infecção hospitalar no ano de 2001, para corrente sanguínea atingiu 13,0%; para o sítio cirúrgico foi de 9,0%; para pneumonias foi de 9,0%; para infecções de pele e partes moles foi de 5,0% e para infecções urinárias foi de 2,0%.

No ano de 2002, a taxa de infecção hospitalar em sítio cirúrgico foi de 16,0%, em corrente sanguínea atingiu 13,0%, em pneumonias foi de 7,0%, em infecções de pele e partes moles foi de 6,0% e em infecções urinárias foi de 1,0%.

A taxa de infecção hospitalar no ano de 2003 em sítio cirúrgico foi de 9,0%; em corrente sanguínea atingiu 9,0%; em pneumonias foi de 7,0%; em infecções de pele e partes moles foi de 3,0% não foram verificados casos de infecção urinária entre as infecções.

No ano de 2004, a taxa de infecção em sítio cirúrgico foi de 5%; em infecções urinárias foi de 2%; em pneumonias foi de 1%, dados de infecção em corrente sanguínea e em infecções de pele e partes moles não foram verificados.

#### **5.4 Perfil de sensibilidade de *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos**

Perfil de sensibilidade a antimicrobianos das cepas de isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* das infecções hospitalares, em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004, está representado no quadro a seguir.

**Quadro 1** - Perfil de sensibilidade das amostras de *Staphylococcus aureus*, isoladas dos casos de infecções hospitalares, de um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004.

Perfil de sensibilidade das amostras de <i>Staphylococcus aureus</i>								
	2001		2002		2003		2004	
Antibióticos	*/**	%	*/**	%	*/**	%	*/**	%
Penicilina	48/48	100	44/46	96	60/63	97	50/50	100
Eritromicina	39/50	78	38/46	83	54/75	72	36/43	84
Ciprofloxacina	24/34	71	18/28	64	25/49	51	26/39	67
Clindamicina	41/53	77	39/49	80	27/37	73	16/21	76
Cloranfenicol	18/28	64	18/24	75	15/22	68	12/15	80
Tmp-smx	39/51	76	27/36	75	27/40	67	33/49	67
Tetraciclina	20/29	69	13/19	68	7/14	50	3/8	37
Rifampicina	2/31	6	7/29	24	2/47	4	4/38	11

\* Numerador = amostras resistentes

\*\* Denominador = total de amostras testadas

% Resistência em percentual .

A distribuição média da resistência das amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas de infecções hospitalares no período de 2001 a 2004 da instituição em estudo foi: penicilina, 50/52 (98%); eritromicina, 42/54 (79,25%); ciprofloxacina, 23/38 (63,25%); clindamicina, 31/40 (76,5%); cloranfenicol, 16/22 (71,75%); sulfametoxazol-trimetoprim, 32/44 (71,25%); tetraciclina, 11/18 (56%); rifampicina, 4/36 (11,25%).

### 5.5 Perfil de sensibilidade das amostras de *Staphylococcus aureus* a oxacilina e vancomicina

Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos oxacilina e vancomicina das cepas de isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* das infecções hospitalares, em um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004, está representado a seguir:

**Quadro 2** – Perfil de sensibilidade das amostras de *Staphylococcus aureus*, isoladas dos casos de infecções hospitalares, a oxacilina e vancomicina, de um hospital de ensino, no período de 2001 a 2004.

Perfil de sensibilidade das amostras de <i>staphylococcus aureus</i>								
Antibióticos	2001		2002		2003		2004	
	*/**	%	*/**	%	*/**	%	*/**	%
Oxacilina	40/54	74	42/56	75	50/76	66	34/50	68
Vancomicina	0/54	0	0/56	0	0/76	0	0/50	0

\* Numerador = amostras resistentes

\*\* Denominador = total de amostras testadas

% Resistência em percentual.

Do total de infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* no período de 2001 a 2004, foram testadas 236 amostras para oxacilina e 236 amostras para vancomicina. Observou-se que a prevalência média de resistência a oxacilina durante o período estudado foi de 70,75%. A taxa de resistência, durante o período, para a oxacilina foi respectivamente de: 74% (40/54) 2001; 75% (42/56) 2002; 66% (50/76) 2003 e 68% (34/50) 2004. Para vancomicina não se observou resistência.

## 5.6 Comparação dos resultados entre o sistema automatizado e técnica de diluição em ágar para oxacilina e vancomicina



Setenta e quatro amostras de *Staphylococcus aureus*, isoladas no ano de 2004, que tiveram sua resistência a oxacilina e vancomicina determinada pelo sistema automatizado (MicroScan®), foram reavaliadas através do teste de diluição em ágar. Os resultados mostraram que em 87,83 % (65/74) das amostras houve confirmação de resistência a oxacilina pela técnica de diluição em placa. Aplicando o teste para a proporção, não se rejeita  $H_0$ , ou seja, a proporção de microrganismos encontrada totalizou 100%, (p-valor = 0,14773), não havendo diferença na confiabilidade dos métodos empregados.

Para a vancomicina, todas as amostras apresentaram sensibilidade pelos dois métodos de análise empregados.

## 6 DISCUSSÃO

A ausência de controle das infecções hospitalares prolonga o internamento, aumenta os custos hospitalares, a morbidade e a mortalidade, representando um grande problema para a maioria das instituições hospitalares do Brasil. Essas infecções estão presentes nos grandes hospitais universitários de grandes centros urbanos, mas também nos hospitais de pequeno porte (SADER, 2003).

É necessário cautela ao se compararem taxas de infecção hospitalar, pois nos estudos realizados existem diferenças nas metodologias empregadas e nos critérios utilizados. A análise dos dados nacionais e internacionais permite chegar à conclusão de que não existe um índice aceitável de infecção hospitalar. Têm mais valor as análises históricas dos indicadores internos obtidos do que a comparação de dados isolados com determinados padrões externos, sendo a priorização de condutas de controle através da coleta de dados um instrumento para medidas corretivas (FERNANDES; FERNANDES, 2000). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os índices de infecção hospitalar estão diretamente relacionados com o nível de atendimento e complexidade de cada hospital (BRASIL, 2004b).

Para a prevenção das infecções hospitalares é indispensável que cada hospital conheça os pacientes, a qualidade de seu atendimento e os microrganismos mais prevalentes (MEDEIROS et al., 2002). O diagnóstico dos agentes envolvidos na etiologia das infecções hospitalares é uma ferramenta de extrema importância em estudos epidemiológicos (SADER, 2003). No presente trabalho, entre os agentes responsáveis pelas infecções hospitalares, as bactérias apresentaram a maior prevalência, com aproximadamente 90%, entre os microrganismos e, além destas, foi identificada também a *candida sp*, com 10% dos isolados. Estes dados, quando comparados com a literatura, mostram similaridade em relação às porcentagens de bactérias, que somam aproximadamente 90% das infecções hospitalares. As bactérias constituem a microbiota normal humana e não costumam proporcionar risco a

indivíduos saudáveis devido a sua baixa virulência, mas podem desencadear infecções em indivíduos com estado clínico comprometido. Como segundo grupo de patógenos foram identificados os fungos, sendo *candida albicans*, com referência de aproximadamente de 8% entre os isolados (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS E CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, 2005; BRASIL, 2004a; PORTUGAL, 2002; SNYDMAN, 2002).

No presente estudo, o patógeno mais prevalente foi *Staphylococcus aureus*. Segundo Sader et al. (2001) um estudo do programa SENTRY (1997 e 1998) sobre bactérias isoladas de pacientes com pneumonias internados em hospitais brasileiros apontou *Staphylococcus aureus* como o segundo mais prevalentes. Já Ricardo (2004), coloca o referido patógeno como o primeiro entre todos os isolados. Segundo El-Far; Richtmann (2001), por ser o principal agente de infecção de sítio cirúrgico é visto de forma preocupante entre os profissionais. Enquanto Ricardo indica que entre infecções do sítio cirúrgico é o mais freqüente e nas infecções da corrente sangüínea é o segundo na classificação. Os problemas das infecções hospitalares ficam mais evidentes quando *Staphylococcus aureus* desenvolve resistência a antimicrobianos, sendo, segundo Bernardes, Jorge e Leão (2004), atualmente um dos principais causadores de infecções hospitalares, o que o torna um problema mundial. Tal importância é devido a tendência a desenvolver resistência (RICARDO, 2004).

Em nosso estudo, a taxa média de infecção hospitalar encontrada no período de 2001 a 2004 foi de 5,8%, taxa menor que aquela dita aceitável pela Organização Mundial de Saúde, que varia entre 9 e 20% (FREITAS, 2005; INFECÇÃO..., 2001). Este dado ainda permanece abaixo daqueles obtidos em países como EUA e Europa, onde a taxa média de infecção hospitalar é de 10%; no Brasil, a taxa é de cerca 15,5%. Entretanto, deve ser destacado que os índices podem variar significativamente, já que estão diretamente relacionados ao grau de atendimento e complexidade de cada hospital (BRASIL, 2004b;

FERNANDES, 2000c; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005). Outro motivo para a variação é o grau de subnotificação das infecções hospitalares. Mas a taxa de infecção hospitalar obtida em nosso estudo pode também refletir o esforço que vem sendo desenvolvido nos últimos anos na instituição para se cumprirem as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que visam diminuir as infecções hospitalares no país (ANDRADE, 2005; FREITAS, 2002; RIBEIRO; CASTANHEIRA, 2003 SILVA; RAVANELLO, 2003). Essas normas compreendem a implementação de laboratório de microbiologia, programa de controle de qualidade em seus laboratórios, equipe multiprofissional na composição da CCIH, campanhas para divulgação de procedimentos como lavagem das mãos e uso de equipamentos de proteção individual (EPI), políticas para o uso racional de antimicrobianos, campanhas de divulgação de prevenção e educação continuada, acompanhamento e divulgação dos dados obtidos mensalmente e anualmente entre a comunidade interna, busca ativa, reuniões semanais com os profissionais da comissão de infecção hospitalar, capacitação dos profissionais da equipe, rotinas para o controle de bactérias multirresistentes.

Todavia, se observada a evolução ano a ano do período estudado, percebe-se que há desenvolvimento crescente da taxa de infecção. Este fato pode ser justificado quando se leva em consideração que a instituição avaliada vem aumentando a sua complexidade de atendimento aos pacientes por ser um hospital de referência regional do Sistema Único Saúde.(HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ, 2005). A instituição em estudo é o único hospital escola público de grande porte da região Norte do Estado do Paraná, que mantém atendimento de referência terciário envolvendo ensino, pesquisa e extensão e, assim, recebe pacientes graves de uma grande área de abrangência e para tanto mantém uma comunidade interna formada por profissionais, docentes, discentes e familiares. Segundo a literatura a comunidade interna contribui com a sua microbiota para

com os patógenos do ambiente hospitalar, assim como na disseminação de patógenos (EISENSTEIN; SCHAECHTER, 2002; MOURA, 2004; MUNDIM et al., 2003; TANAKA, 2003). Os locais e condições podem favorecer o desenvolvimento de infecção ou a colonização de indivíduos sadios com microrganismos resistentes oriundos do próprio ambiente hospitalar. (FREITAS, 2005; PEDREIRA; GALIANA, 2004; PENTEADO FILHO, 2004; PEREIRA, 2002; RIBEIRO FILHO, 2000; RICARDO, 2004; RODRÍGUEZ BAÑO; DOMINGUEZ LUZÓN, 2003; SADER, 1993). A literatura refere que, podemos considerar as pessoas como centro do fenômeno das infecções, onde os agentes com potencial para desenvolverem uma infecção são transmitidos de uma pessoa para outra (PORTUGAL, 2002).

Em relação à transmissão de patógenos entre instituições de saúde, estudos utilizando a técnica de análise de DNA plasmidial demonstraram que uma cepa de determinada linhagem genética espalhou-se por hospitais de São Paulo (SADER, 1993). Existido a transmissão cruzada entre portadores, assim como a colonização de indivíduos que se podem interferir na disseminação de patógenos no ambiente hospitalar (EL-FAR; RICHTMANN, 2001; RICARDO; 2004; SADER; 2003; UENO; JORGE, 2001).

A instituição objeto deste estudo conta ainda com leitos nas unidades de terapia intensiva adulto, pediátrica e de neonatologia. Unidades com pacientes graves, que apresentam maior sobrevida e com taxas de infecção hospitalar maiores quando comparadas às encontradas em outras unidades de internação hospitalar (MACHADO, 2003; RIBEIRO; CASTANHEIRA, 2003; ROSSI; CECCON; KREBS, 2005; SADER et al., 2001). Nas UTIs, a implementação de procedimentos invasivos é cada vez mais aliada à utilização de antimicrobianos mais potentes, que podem prolongar a vida dos pacientes. Contudo, contribuem para elevar a vulnerabilidade à infecção hospitalar (FERNANDES; FERNANDES, 2000; INFECÇÃO..., 2001; MOURA, 2004).

Como já observamos, indivíduos sadios são colonizados intermitentemente por *Staphylococcus* desde a amamentação, podendo albergar o microrganismo na nasofaringe e superfície corporal. A partir destes sítios, podem contaminar a pele e membranas mucosas de pacientes, objetos inanimados por contato direto ou por aerossol, ocasionando infecções letais determinadas pelos fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos (BRASIL, 2004b; BÔAS, 2004). *Staphylococcus aureus* é um relevante patógeno humano, pois associa uma capacidade de integrar-se à microbiota normal do hospedeiro, um conjunto de mecanismos de virulência e uma grande versatilidade de estratégias patogênicas, favorecendo os índices de prevalência entre as infecções (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2001; BEDENDO, 1998; CASTRO, 2003; RICARDO, 2004). Segundo Murray et al. (2004b), esse agente etiológico destaca-se entre as principais síndromes infecciosas, como as infecções de pele, de tecidos moles, de sítio cirúrgico, da corrente sangüínea, do trato respiratório e infecções urinárias. Ricardo (2004) aborda que, em estudos multicêntricos como National Nosocomial Infection Surveillance (NNISS), conduzido pelo CDC/EUA, indicou-se *Staphylococcus aureus* como o primeiro patógeno em freqüência nas infecções de sítio cirúrgico e o segundo em infecções da corrente sanguínea e pneumonias.

Já no Brasil o manual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2004b) aborda que os sítios de infecção hospitalar mais freqüentes são o trato urinário, feridas cirúrgicas e trato respiratório. *Staphylococcus aureus* é o responsável principalmente por infecções de pele, feridas cirúrgicas e sangue.

Os resultados do nosso estudo indicam que os sítios de maior ocorrência de infecções são os cirúrgicos, seguidos por infecções da corrente sangüínea, pneumonias, infecções urinárias e de tecidos moles. Dados estes que também foram encontrados na literatura em relação aos três principais sítios, que indicam *Staphylococcus aureus* como o principal agente responsável por infecções do sítio cirúrgico (EL-FAR; RICHTMANN, 2001;

RICARDO, 2004). O segundo entre as ocorrências são os sítios da corrente sanguínea e pneumonias (RICARDO, 2004). Em estudo realizado em hospitais americanos que participaram do projeto NNISS, no período de 1990 a 1996, os sítios de maior ocorrência de infecções por *Staphylococcus aureus* são os operatórios, as pneumonia, as infecções sistêmicas e urinárias (FERNANDES; RIBEIRO FILHO; BARROSO, 2000). Comparando os dois estudos, os primeiros lugares de classificação foram os sítios cirúrgicos; na seqüência foram citadas as pneumonias e as infecções urinárias. As infecções da corrente sanguínea não foram citadas no estudo realizado pelo NNISS.

Segundo Sader et al. (2001), as infecções respiratórias hospitalares apresentam bactérias com maior resistência aos antimicrobianos e o microrganismo *Staphylococcus aureus* é um dos principais responsáveis. Aproximadamente 43,7% das amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas de pacientes com pneumonias de hospitais brasileiros apresentavam resistência a oxacilina. Em um estudo realizado em UTI neonatal, o microrganismo *Staphylococcus aureus* ficou em terceiro lugar entre os mais prevalentes, apresentando 7,5% de infecções por sépsis, 16,7% de pneumonias, 22% de infecções do sítio cirúrgico (ROSSI; CECCON; KREBS, 2005). Em outro estudo, o exudato de ferida cirúrgica apresentou a maior prevalência, 46,15%; a seguir, o trato respiratório, hemocultura e urina (NAVASCUÉS; GARCIA-IRURE; GUILLÉN, 2004). Carvalho et al., (2003), com o objetivo de identificar o perfil das bactérias as mais isoladas de pontas de cateteres e a sensibilidade antimicrobiana, comprovaram que o microrganismo mais isolado foi *Staphylococcus aureus* com aproximadamente 52,11% de cepas e, dessas, 62,2% apresentaram resistência a oxacilina.

Em relação às pneumonias hospitalares, as taxas de mortalidade não refletem em grande parte fatores relacionados ao paciente, à instituição e às características regionais; muitos destes pacientes apresentam também outras patologias de base. Assim, o

início rápido da terapia antimicrobiana adequada é importantíssimo para obter sucesso no tratamento. Um dos critérios mais utilizados para a escolha da terapêutica é o reconhecimento dos patógenos de maior prevalência na instituição. Portanto, o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos patógenos envolvidos deve ser obtido através de estudos de vigilância local e regional (ALMEIDA, 2004; CALDAS, 2006; SADER et al., 2001).

A aquisição de resistência pode-se dar através de material genético transferível já presente em cepas existentes na população por meio da seleção de subpopulações resistentes e decorrentes da disseminação de organismos inerentemente resistentes (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; PEREIRA, 2002; RICARDO, 2004). Moreira (2000), em seus estudos com *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina em UTI, verificou que 76,19% dos pacientes portadores de ORSA eram portadores nasais deste microrganismo.

No presente estudo foi possível verificar que na instituição está havendo um aumento constante das taxas de infecção hospitalar. Constatou-se que, entre os microrganismos de maior prevalência, destacou-se *Staphylococcus aureus*, com o percentual de 16,3%. Porém, podemos verificar uma alteração da prevalência do *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, que apresentou uma média de 11%, com redução das ocorrências durante o período analisado. Em 2001, a prevalência foi de 11,84%, chegando ao ano de 2004 com 9,58%. Outro dado importante levantado no hospital em estudo é que, entre as infecções por *Staphylococcus aureus*, a prevalência média de infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente atingiu o percentual de 67,5%, entre *Staphylococcus aureus*. Na literatura, na maioria dos grandes hospitais do Brasil tem havido destaque às infecções estafilocócicas causadas por ORSA. Estudos nacionais indicam uma prevalência de 40% a 80% entre as infecções hospitalares causadas por ORSA (BERETTA et al., 2004; CASTRO, 2003; MACHADO, 2003; OLIVEIRA et al., 2001; PEREIRA, 2002; RICARDO, 2004).



Em São Paulo, um estudo com amostras de pacientes internados em três hospitais demonstrou que, entre as amostras selecionadas, 63,46% eram cepas ORSA (BERNARDES; JORGE; LEÃO, 2004). Em um hospital universitário de Recife, *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina foi detectado em 40,2% dos isolados de cepas de infecções hospitalares (VILELA, 2004). Segundo Castro (2003), Murray et al. (2004b) e Sader et al. (2001), entre as infecções por *Staphylococcus aureus*, as cepas *Staphylococcus aureus* são oxacilina resistentes em 30% a 50%.

Oliveira et al. (2001), trabalhando com infecções em pediatria, relatam que 23% dos isolados eram resistentes a oxacilina. Em outro estudo com crianças recém-nascidas, Loureiro et al. (2000) detectaram 47,8% entre as ocorrências. Guilarde (2003) verificou que, entre as infecções por *Staphylococcus aureus*, 55,9% eram ORSA. Em um estudo multicêntrico em UTIs realizado no Uruguai, *Staphylococcus aureus* foi responsável por 21% das infecções hospitalares (ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DE LA SALUD, 2004). Sader (2003) refere que a América do Sul apresenta um dos índices mais altos de resistência bacteriana em infecções hospitalares. O aparecimento de infecções hospitalares causadas por microrganismos com resistência múltipla aos agentes antimicrobianos tornou-se uma preocupação universal; o uso indiscriminado e ou inadequado de novos antibióticos pode favorecer mais rapidamente a taxa de resistência, tanto para o antibiótico em questão, quanto para outros antimicrobianos relacionados, proporcionando maior dificuldade no combate aos microrganismos hospitalares multirresistentes (BERNARDES; JORGE; LEÃO, 2004; ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DE LA SALUD, 2004; PEREIRA, 2002; SADER, 2003; UENO; JORGE, 2001).

A característica marcante, da ocorrência infecções hospitalares associada à a versatilidade em adquirir resistência, especialmente às drogas betalactâmicas é atribuída a bactéria *Staphylococcus aureus* (BERNARDES; JORGE; LEÃO, 2004; FREITAS et al.,

2004; MAGALHAES, 2002; NAVASCUÉS; GARCIA-IRURE; GUILLÉN, 2004; PEDREIRA; GALIANA, 2004). O fator resistência por sua vez, pode se dar através de material genético transferível já presente em cepas existentes na população, por meio da seleção de subpopulações resistentes e decorrentes da disseminação de organismos resistentes (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; RICARDO, 2004). *Staphylococcus aureus* está entre os mais prevalentes, destacando-se em unidades de terapia intensiva e em pacientes imunologicamente comprometidos. Determinados locais, como as unidades de terapia intensiva, proporcionam fatores de riscos, como a exposição prévia a antibióticos, especialmente cefalosporinas ou aminoglicosídeos (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; GUILARDE, 2003; PEREIRA, 2002; RICARDO, 2004).

No presente estudo, a média de resistência de *Staphylococcus aureus* ao antimicrobiano oxacilina foi de 70,75%. Anualmente os valores encontrados para esta resistência foram: 2001,74% (40/54); 2002, 75% (42/56); 2003, 66% (50/76) e 2004, 68% (34/50). A literatura apresenta alguns estudos com percentual menor como, por exemplo, o de um hospital universitário de Santa Catarina, onde *Staphylococcus aureus* apresentou 48,2% de resistência a oxacilina (SCHEFFER, 2003). Bernardes, Jorge e Leão (2004), investigando 104 cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em hospitais de São Paulo, encontraram uma média de 63,46% de cepas resistentes a oxacilina. Estudo multicêntrico realizado com amostras de bactérias do trato respiratório de 11 hospitais do Brasil mostrou que *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina foi detectado em 43,7% dos isolados bacterianos (SADER et al., 2001).

Avaliando os resultados, verificamos que as amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes oxacilina e aos outros betalactâmicos apresentaram também resistência aos antimicrobianos de outras classes, como eritromicina, clindamicina, cloranfenicol e sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina e as quinolonas. *Staphylococcus* resistentes a

oxacilina foram também resistentes a todos os betalactâmicos incluindo penicilina (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004), concordando com os resultados de Sader et al. (2001), que obtiveram o mesmo perfil de sensibilidade a antimicrobianos de isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros.

Em nosso estudo constatou-se que a resistência a penicilinas ficou próxima a 98%, corroborando com outros estudos que apresentam o perfil de resistência a penicilina próximo de 90% (NAVASCUÉS; GARCIA-IRURE; GUILLÉN, 2004). Segundo o Clinical and Laboratory Standards Institute (2005), *Staphylococcus* sensíveis a penicilina são também sensíveis a outras penicilinas, cefens e carbapenens.

No período de 2001 a 2004, os percentuais de resistência média aos antimicrobianos eritromicina e clindamicina apresentaram pequena oscilação de 79% e 76,5%, respectivamente. Em valores percentuais verificou-se que nossos resultados se distanciam de outros encontrados por Sader et al. (2001), que obtiveram 60,2% de resistência a eritromicina e de 54,4 % a clindamicina. Já nos estudos de Navascués et al. (2004), obtiveram-se, para eritromicina, 50% e, para a clindamicina, 43,60% de resistência.

A resistência média para ciprofloxacina foi de 63,25%, lincomicina, 76,5%, tetraciclina 56% e para sulfametoxazol-trimetoprim a resistência foi de 71,25%. Segundo um amplo estudo realizado entre 1995 a 1997 (OLIVEIRA et al., 2001), existe um clone endêmico de ORSA, disseminado nos hospitais brasileiros, resistente a ciprofloxacina, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazol-trimetoprim e a tetraciclina.

A avaliação da resistência aos aminoglicosídeos é importante, uma vez que essa classe de antibiótico pode ser associada a betalactâmicos e glicopeptídeos para tratamento de infecções graves. Durante os anos de 2001 a 2004, a resistência média a gentamicina foi 66,75%. Amicacina foi avaliado somente em 2003 e a resistência encontrada

foi de 67%, sendo menor que a encontrada em um estudo realizado com amostras de 12 hospitais de São Paulo, que apresentou resistência de 91% para amicacina, 96% para gentamicina e 82% para as sulfonamidas, em trabalho com cepas resistentes a oxacilina (FARIAS et al., 1997). Encontramos uma resistência média para as sulfonamida de 71,25%, havendo uma oscilação deste índice no decorrer dos anos entre 76% e 67%. Segundo Farias et al. (1997), trabalhando com cepas resistentes a oxacilina, aborda que pode haver diferença regional nos índices de resistência relacionada ao uso do antimicrobiano, além de o *Staphylococcus aureus* ter uma tendência a ser resistente.

A ciprofloxacina, pertencente ao grupo das quinolonas, apresentou resistência média de 63,25%, sendo que em 2001 foi observado 71%; em 2002, 64%; em 2003, 51% e em 2004, 67%. Percentualmente, esses resultados são semelhantes aos obtidos por Farias et al. (1997), que detectaram resistência de 62%. O microrganismo *Staphylococcus spp* pode desenvolver resistência durante a terapia prolongada com quinolonas. Podendo tornar-se resistentes em três a quatro dias após o início do tratamento (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004).

A resistência a oxacilina resulta em resistência cruzada a todos os antibióticos betalactâmicos, tais penicilinas como, cefalosporinas e carbapenêmicos. As cefalosporinas de primeira geração apresentam melhor atividade contra os gram-positivos quando comparadas com as de terceira geração (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004).

A cefalotina pode ser representada pela cefalexina (RICARDO, 2004). As cepas testadas frente às cefalosporinas apresentaram um perfil de resistência superior a 50% com exceção do ano de 2003. O uso de cefalosporinas de terceira geração aumenta a possibilidade do aparecimento de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, fato este problemático, já que esta resistência é mediada por plasmídios e pode ser transferida a outras

bactérias. Desta forma, nos hospitais, as infecções que se prolongam há muito tempo e são tratadas com antibióticos de amplo espectro tornam difícil de serem controladas, requerendo para tanto que as instituições hospitalares mantenham as práticas recomendadas para o controle de infecções (BARONE, 1999; BERNARDES; JORGE; LEÃO, 2004; RODRÍGUEZ BAÑO; DOMINGUEZ LUZÓN, 2003).

Estudos realizados no hospital universitário de Recife com *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* resistentes a oxacilina isolados de pacientes com infecções hospitalares (VILELA, 2004) apresentaram resistência a eritromicina de 100%; clindamicina, 96,2%; gentamicina, 83%; sulfametoxazol-trimetoprim, 73,6%; ciprofloxacina, 73,6% e cloranfenicol, 73,6%. Nossos resultados para as mesmas drogas foram: eritromicina, 79,25%, clindamicina, 76,5%, gentamicina, 66,75%, sulfametoxazol-trimetoprim 71,25%, ciprofloxacina, 63,25% e cloranfenicol com 71,75 %. Os resultados da resistência antimicrobiana obtidos mostram percentualmente valores inferiores àqueles apresentados por Vilela (2004). Segundo Farias et al. (1997), conhecer o perfil de resistência a antimicrobianos de amostras clínicas apresenta importante influência na orientação de uso dos antibióticos em um determinado hospital ou região geográfica, fato que justifica a avaliação regular do perfil de sensibilidade de amostras clínicas. Segundo Bernardes, Jorge e Leão (2004), existe uma associação significativa entre septicemias relacionadas a morbidade e mortalidade e *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, fato que requer métodos de identificação da sensibilidade aos antimicrobianos.

Além da determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, conhecer os meios de disseminação dessas bactérias é relevante, considerando que a manifestação e disseminação das bactérias resistentes são decorrentes da introdução desses organismos procedentes da comunidade ou de outra instituição por pacientes, profissionais ou

produtos comerciais contaminados. (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; LARRIERA; MEDINA; HERNÁNDEZ, 2005; MOREIRA, 2000; PEREIRA, 2002).

Segundo Oliveira (2001), o aumento da frequência de infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente foi paralelamente acompanhado pelo aumento da resistência a muitos antibióticos com atividade antiestafilocócica, como os aminoglicosídeos, cloranfenicol, lincosamídeos, macrolídeos, quinolonas e tetraciclina, resultando em poucas alternativas terapêuticas para o tratamento. Segundo Pereira (2002), *Staphylococcus aureus* apresenta resistência a outros grupos de antimicrobianos, como aminoglicosídeos, lincomicina, tetraciclina e rifampicina e estes antimicrobianos agem em outros alvos dentro das células em relação aos alvos de ação às penicilinas, cefalosporinas e a vancomicina.

No presente estudo foi realizado o teste de diluição em ágar para o antimicrobiano vancomicina, cujo resultado foi a ausência de resistência para todas as cepas testadas. Este método é amplamente abordado na literatura (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; MOURA, 2004; MURRAY et al., 2004a; NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004; NAVASCUÉS; GARCIA-IRURE; GUILLÉN, 2004; OLIVEIRA et al., 2001; SADER, 2000; SADER et al., 2001). *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina podem ser confiavelmente detectados com o método de referência de diluição em ágar e aqueles que apresentarem CIM elevado a vancomicina devem ser enviados a um laboratório de referência (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004). Tanto a tolerância quanto a resistência a vancomicina são considerados fenômenos instáveis e induzidos e aparecem durante o tratamento com a droga (OLIVEIRA et al., 2001). Assim, o surgimento da tolerância é considerado o início do desenvolvimento da resistência a vancomicina (FARMÁCIA..., 2005; OLIVEIRA et al., 2001).

Em estudos realizados por Bernardes, Jorge e Leão (2004), demonstrou-se que aproximadamente 80% das infecções estafilocócicas estavam sendo tratados com glicopeptídeos como a vancomicina e a teicoplanina. Ainda hoje, a vancomicina é o antibiótico de escolha para tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente, mas já existem cepas com sensibilidade reduzida e cepas resistentes a vancomicina. Estudos realizados em vários países, incluindo o Brasil, têm demonstrado que cepas resistentes a oxacilina são procedentes de pacientes que fizeram uso prolongado de vancomicina. O autor ainda alerta para a possibilidade de o *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA) se propagar rapidamente ante a ausência de um controle adequado das infecções (ANDRADE, 2004; BERNARDES; JORGE; LEÃO, 2004; FARIAS et al., 1997). Segundo Murray et al. (2004b), existe a preocupação que os genes da resistência a vancomicina possam ser carregados por plasmídios e ser transferidos para *Staphylococcus*, pois isto já foi demonstrado em experimentos de laboratório.

Oliveira et al. (2001) concluíram que, entre as cepas de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistentes, havia uma susceptibilidade exclusiva a vancomicina de 18,5%. Em 66,2% das cepas avaliadas, que eram sensíveis a dois antimicrobianos, um deles era a vancomicina. Em relação à detecção de resistência reduzida para vancomicina, existe um problema na utilização de métodos para a detecção por teste de disco difusão e os métodos automatizados, sendo indicados os métodos Etest®, o teste de diluição em caldo e diluição em ágar. O método de diluição em caldo e o em disco são os mais indicados para a determinação da concentração inibitória mínima (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004; SADER, 2000).

Na comparação dos resultados da sensibilidade das 74 cepas de *Staphylococcus aureus* entre o sistema automatizado (MicroScan®) e a técnica de diluição em ágar, todas as 74 amostras apresentaram sensibilidade a vancomicina. Quanto à sensibilidade

a oxacilina, 87,83 % (65/74), das cepas avaliadas eram resistentes a oxacilina com a técnica de diluição em ágar. A determinação da concentração inibitória por diluição em ágar realizada em nosso estudo tem sido implementada em poucos centros, por ser um método de elevado custo e dificuldade metodológica (BRAGA, 2004). Porém, os testes de sensibilidade automatizados têm sensibilidade variável para a detecção de ORSA, provavelmente devida ao fato de o tamanho do inóculo, a temperatura de incubação ou a duração da incubação não serem ideais (UENO; JORGE, 2001). A técnica de diluição em ágar é utilizada para determinar a atividade *in vitro* de um determinado antibiótico contra uma determinada bactéria. Com o preparo de uma série de placas com ágar às quais são adicionados os antibióticos em determinadas concentrações conforme critérios, é possível determinar o valor da concentração inibitória mínima, ou seja, a concentração mínima necessária do antibiótico para inibir o crescimento do microrganismo. A concentração inibitória mínima pode estar localizada entre a menor concentração do antibiótico que inibe o crescimento do microrganismo e a subsequente concentração na qual se observa o crescimento do mesmo, o que está baseada na concentração da droga no sangue do paciente (SADER, 2000). Existem escalas padrão atualizadas com a concentração de antibiótico necessário para inibir os microrganismos, material este utilizado para mensurar o perfil de resistência de determinados microrganismos a determinados antimicrobianos (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2004).

Na instituição em estudo, o resultado encontrado é uma certificação de que ainda estamos sem *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina entre as cepas analisadas. Porém é necessário manter os cuidados para evitar o seu aparecimento, já que a instituição apresenta casos de *Enterococcus* resistente a vancomicina. Outro fator importante que deve ser abordado é que *Staphylococcus aureus* responde melhor ao tratamento com o antibiótico



oxacilina do que com o uso terapêutico da vancomicina, fato que justifica o cuidado na utilização da vancomicina (EL-FAR; RICHTMANN, 2001).

## 7 CONCLUSÕES

*Staphylococcus aureus*, neste estudo, foi o patógeno de maior prevalência na etiologia das infecções hospitalares.

As amostras de *Staphylococcus aureus* apresentaram um amplo espectro de resistência frente aos antimicrobianos usualmente empregados na prática clínica.

Entre as amostras de *Staphylococcus aureus* investigadas não se observou resistência a vancomicina.

Os resultados obtidos entre a técnica de diluição em ágar e método automatizado (MicroScan®) para oxacilina, apresentou resultados diferentes. Estatisticamente o resultado não é significativo, não havendo diferença na confiabilidade dos métodos.

Houve concordância entre os resultados das técnicas de diluição em ágar e o método automatizado (MicroScan®) na avaliação da susceptibilidade ao antimicrobiano vancomicina.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

ALMEIDA, Elaine Alvarenga. Bactérias multirresistentes. In: COUTO, Renato C.; PEDROSO, Tânia M.G. *Guia prático de controle de infecção hospitalar: epidemiologia, controle e terapêutica*. 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004. cap. 14, p.233-247.

ANDRADE, Maria da Glória. *Brechas para a infecção hospitalar*. Disponível em: <http://www.unb.br/acs/bcopauta/saude13.htm>. Acesso em: 20 out. 2005.

ANDRADE, Soraya Sgambatti de. *Caracterização da resistência à vancomicina em uma amostra de Staphylococcus aureus isolada de uma paciente com endocardite*. 2004. 85 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2004.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS E CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. *Infecções hospitalares no Brasil: uma medida de sua magnitude nos anos 1990 e comparação com os índices europeus*. 2005. Disponível em: [http://www.apecih.org.br/infecoes\\_hospitalares.htm](http://www.apecih.org.br/infecoes_hospitalares.htm). Acesso em: 25 jan. 2006.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA. As infecções no âmbito hospitalar: conceito e cadeia epidemiológica das infecções hospitalares. *Enfermagem Atual*, São Paulo, p. 29-34, jan./fev., 2001.

BARONE, Antonio Alci. Antibióticos a luta contra as bactérias. *Jornal da USP*, São Paulo, ano XIV, n. 496, 1999. Disponível em: [http://www.usp.br/jorusparquivo/1999/jusp496/manchet/rep/rep\\_int/pesqui1.html](http://www.usp.br/jorusparquivo/1999/jusp496/manchet/rep/rep_int/pesqui1.html). Acesso em: 3 nov. 2004.

BEDENDO, João. *Prevalência de portadores assintomáticos de Staphylococcus aureus na orofaringe, vestibulos nasais e mãos entre funcionários de enfermagem, limpeza e copa/cozinha de um hospital geral de médio porte de um município paranaense*. 1988. 88 f. Dissertação (Mestrado em Infecção Hospitalar e seu Controle) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1988.

BERETTA, A. I. R. Z. et al. Use of molecular epidemiology to monitor the nosocomial dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital from 1991 to 2001. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 37, n. 9, p. 1345-1351, set. 2004.

---

<sup>1</sup>CURTY, Marlene Gonçalves; CRUS, Anamaria da Costa; MENDES, Maria Tereza Reis. *Apresentação de trabalhos acadêmicos, dissertações e teses*. (NBR 14724/2002) 3. ed. Maringá: Dental Press, 2003.

BERNARDES, Renata de Cássia; JORGE, Antonio Olavo Cardoso; LEÃO, Mariella Vieira Pereira. Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus coagulase* – positivos isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. *Revista Biociências*, Taubaté, v. 10, n. ½, p. 73-78, jan./jun. 2004.

BOARINI, Maria Lúcia. Higiensismo, eugenia e a naturalização do social. In: \_\_\_\_\_. *Higiene e raça como projetos: higienismo e eugenismo no Brasil*. Maringá: Ed. da UEM, 2003. cap. 1, p. 19–44.

BÔAS, Paulo José Fortes Villas; RUIZ, Tânia. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 372-378, jun. 2004.

BRAGA, Kelly A. M. et al. Microrganismos mais frequentes em unidades de terapia intensiva. *Revista Médica Ana Costa*, Santos, v. 9, n. 4, p. 71-74, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Regulamenta as ações de controle de infecções hospitalares no Brasil*: Portaria n. 2.616 de 12 de maio de 1998, Brasília., DF, maio 1998.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Curso básico de controle de infecção hospitalar* - Caderno D: Microbiologia aplicada ao controle de infecção hospitalar – 2000. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 10 maio 2005.

\_\_\_\_\_. *Deteção e identificação de bactérias de importância médica*. Brasília, DF, 2004a.

\_\_\_\_\_. *Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde*. Brasília, DF, 2004b. Edição Comemorativa para o IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Salvador, 30 de agosto a 3 de setembro de 2004. Versão preliminar.

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Saúde . *Resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996*. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso196.doc>. Acesso em: 23 jul. 2004.

CALDAS, F. A. A. et al. *Estudo da frequência de isolamento de Staphylococcus aureus resistentes à oxacilina em diferentes enfermarias do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília*. Disponível em: <http://www.famema.br/disc/microbiologia/trabalho5.htm>. Acesso em: 2 fev. 2006.

CARVALHO, Ana Lucia Innaco de et al. Catalase-negativa, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as cause of septicemia. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, São Paulo, 2003, v. 39, n.1, p.45-48. Disponível em: [http:// www.Scielo.br/scielo.php?script=sci](http://www.Scielo.br/scielo.php?script=sci). Acesso em: 30 dez. 2004.

CASTRO, Mozar de. Bactérias multirresistentes. In: COUTO, Renato C.; PEDROSO, Tânia M.G.; NOGUEIRA, José Mauro. *Infecção hospitalar e outras complicações não-infecciosas de doença – epidemiologia, controle e tratamento* 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. cap.30, p.579-593.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth information supplement. *NCCLS*, Wayne, v. 25, n. 1, p. 1-167, 2005.

COUTO, Renato Camargo; PEDROSA, Tânia Moreira Grillo. Uso racional de antibiótico profilático e terapêutico. In: COUTO, Renato C.; PEDROSO, Tânia M.G.; NOGUEIRA, José Mauro. *Infecção hospitalar e outras complicações não-infecciosas da doença – epidemiologia, controle e tratamento*. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. cap. 43, p.767-771.

EISENSTEIN, Barry I.; SCHAECHTER, Moselio. Flora microbiana normal. In: SCHAECHTER, Moselio et al. *Microbiologia mecanismos das doenças infecciosas*. Tradução de Patrícia Lydie Voeux e Patrícia Sá de Paula Machado. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 2, p. 10-15.

EL-FAR, Fabiana, RICHTMANN, Rosana. Prevenir ainda é a melhor opção: A luta contra os Gram-positivos multirresistentes. *Infectologia. Prática Hospitalar*, São Paulo, ano III, n. 13, p. 7-9, jan./fev. 2001.

FARIAS, W. V. L. et al. Padrão de sensibilidade de 117 amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* isoladas em 12 hospitais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 43, n. 3, p.199-204, jul./set. 1997.

FARMÁCIA Médica: Glicopeptídeos. Disponível em: <http://geocities.yahoo.com.br/cyjr2000/glicope.htm>. Acesso em: 7 jul.2005.

FERNANDES, Antonio Tadeu. As bases do hospital contemporâneo: a enfermagem, os caçadores de micróbios e o controle de infecção. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000a. cap. 7, p. 91-128.

\_\_\_\_\_. Entre a fé e a ciência: a medicina na Idade Média In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000b. cap. 4, p. 43–55.

\_\_\_\_\_. O desafio da infecção hospitalar: a tecnologia invade um sistema em desequilíbrio. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V.; RIBEIRO FILHO, Nelson.. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000c. cap. 8, p. 129-159.

\_\_\_\_\_. O homem rumo ao mundo moderno: a revolução cultural, industrial e sanitária. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000d. cap. 6, p. 75-90.

FERNANDES, Antonio Tadeu et al. Bactérias anaeróbicas. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 14, p. 336-405.

FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V. Vigilância epidemiológica das infecções hospitalares. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 78, p. 1402-1418.

FERNANDES, Antonio Tadeu; RIBEIRO FILHO, Nelson . Infecção hospitalar: desequilíbrio ecológico na interação do homem com sua microbiota. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V.; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 9, p. 163-214.

FERNANDES, Antonio Tadeu; RIBEIRO FILHO, Nelson; BARROSO, Elaine de Alcântara Ribeiro. Conceito, cadeia epidemiológica das infecções hospitalares e avaliação custo-benefício das medidas de controle. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da Saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 10, p. 215-265.

FERNANDES, Antonio Tadeu; ZAMORANO, Pámela Ortiz; TOREZAN FILHO, Mario Antonio. Pneumonia hospitalar. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 21, p. 516-555.

FERREIRA, Elizabete; SILVEIRA, Maria Amélia B. da. Antibióticos. In: DELUCIA, Roberta; OLIVEIRA FILHO, Ricardo Martins de. *Farmacologia integrada*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. cap. 49, p. 440-472.

FREITAS, Alcides Geraldo da Silva. *Infecção hospitalar e resistência bacteriana uma atitude ética e multidisciplinar*. Disponível em: [http://www.ccih.med.br/sua\\_pagina-7.html](http://www.ccih.med.br/sua_pagina-7.html). Acesso em: 7 jul. 2005.

FREITAS, M. F. L. et al. Sensibilidade antimicrobiana de cepas de *Staphylococcus spp.* isoladas de carcaças de frango comercializadas em Recife. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 56, n. 3, jun. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid+S012-09352004000300019&script=sci-artext&tl..> Acesso em: 7 jul. 2005

GUILARDE, Adriana Oliveira. *Bacteremias em hospital univesitário: incidência, perfil de suscetibilidade antimicrobiana e fatores prognósticos para o óbito*. 2003. 64 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2003.

GUTIERREZ, Paulo Roberto; OBERDIEK, Hermann Iark. Concepções sobre a saúde e a doença. In: ANDRADE, Selma Maffei; SOARES, Darli Andrade; CORDONI JUNIOR, Luiz. *Bases da Saúde Coletiva*. Londrina: Ed. da UEL cap. 1, p. 1–26.

HOEFEL Heloísa. *CIH - Epidemiologia das infecções hospitalares*. Disponível em: <http://www.cih.com.br/epidemiologia.htm>. Acesso em: 17 nov. 2005.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ Diretoria Clínica. Serviço de Arquivo Médico e Estatístico. *Movimento de pacientes no ano de 2004, comparativo de 1995 – 2004*. Londrina, 2004.

\_\_\_\_\_. *Movimento de pacientes no ano de 2005, comparativo de 1996 – 2005*. Londrina, 2005.

INFECÇÃO hospitalar atinge 15,5% dos pacientes internados no Brasil. *Health Latin América*, jan. 2001. Disponível em: <http://corporativo.bibliomed.com.br/lib/emailorprint.cfm?id=189&type=lib>. Acesso em: 3 nov. 2004.

KONEMAN, Elmer W. et al. Cocos Gram-positivos. Parte I: Estafilococos e microrganismos relacionados. In: \_\_\_\_\_. *Diagnóstico microbiológico*. Tradução e supervisão de Arlete Emily Cury. 5. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001. cap. 11, p. 551-559.

KREISWIRTH, Barry N. Epidemiology molecular do *Staphylococcus Methicillin-Resistente aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 17, n. 2, 2001. Edição especial. Disponível em: [www.cdc.gov/ncidod-eid-vol7no2-hopsin\\_arquivos/translate\\_p.htm](http://www.cdc.gov/ncidod-eid-vol7no2-hopsin_arquivos/translate_p.htm). Acesso em: 22 ago. 2005.

LARRIERA, Eduardo Savio; MEDINA, Julio; HERNÁNDEZ, Olga. *Emergencia de um nuevo Staphylococcus aureus meticilino-resistente comunitario (SAMR-com) com um perfil más angosto de resistencia*. Disponível em: <http://www.clinfec.org/tema%20del%20mês/mês%20actual.htm>. Acesso em: 7 jul. 2005.

LEME, Ivani L.; PIGNATARI, Antonio C. C. Estafilococias. In: FERREIRA, Antonio Walter; ÁVILA, Sandra do Lago Moraes de. *Diagnóstico laboratorial, avaliação de métodos de diagnóstico das principais doenças infecciosas e parasitárias e auto-imunes*. Correlação clínico-laboratorial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 9, p. 85-92.

LOUREIRO, Marcio M. et al. Molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from newborns in a hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 95, n. 6, p. 777- 782, nov./dez. 2000.

MACHADO, Adão Rogério L. Microrganismos multirresistentes em unidades de terapia intensiva. *Prática Hospitalar*, São Paulo, v. 5, n. 28, jul./ago. 2003. Entrevista. Disponível em: <http://praticahospitalar.com.br/pratica%2028/paginas/materia%205-028.html>. Acesso em: 3 nov. 2004.

MAGALHÃES, Adriana Carla de Miranda. *Avaliação da efetividade das medidas de controle de infecção hospitalar por Staphylococcus aureus metilino resistentes em Hospital público de trauma ortopedia, 1998-2001*. 2002. 100 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

MAGALHÃES, M.N.; LIMA, A.C.P. Noções de Probabilidade e estatística. São Paulo. Ed. USP. 2002, p. 392.

MEDEIROS, Eduardo A. S. M. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia para a Prevenção de Infecções Hospitalares. *Prática Hospitalar*, São Paulo, ano IV, n. 22, p. 31-42, jul./ago. 2002.

MOREIRA, Marina. *Avaliação da aplicação de medida de prevenção e controle para infecções por Staphylococcus aureus resistentes a oxacilina em Unidade de Terapia Intensiva*. 2000. 123 f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

MOURA, Josely Pinto de. *A adesão dos profissionais de enfermagem às precauções de isolamento na assistência aos portadores de microrganismos multirresistentes*. 2004. 147 f. Dissertação. (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

MUNDIM, Guilherme Justino et al. Avaliação da presença de *Staphylococcus aureus* nos leitos do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, em relação à posição no colchão antes e após a limpeza. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, São Paulo, v. 36, n. 6, p. 685-688, nov./dez, 2003.

MURRAY, Patrick R. et al. Classificação das bactérias. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000a. cap. 2, p. 4-6.



MURRAY, Patrick R. et al. Introdução à microbiologia médica. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000b. cap. 1, p. 1-4.

MURRAY, Patrick R. et al. Agentes antibacterianos. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004a. cap. 20, p.172-180.

MURRAY, Patrick R. et al. Princípios e aplicação da microscopia. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004b. cap. 16, p.145-149.

MURRAY, Patrick R. et al. *Staphylococcus* e microrganismos relacionados. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004c. cap. 22, p.188-201.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Sociedade Francesa de Microbiologia. *Normatizações para antibiograma*. [S.l.]:[s.n.], 2004.

NAVASCUÉS, A.; GARCIA-IRURE, J. J.; GUILLÉN, F. Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina em el Hospital de Navarra (2000-2002). *Anales Sis San Navarra*, Pamplona, v. 27, n. 1, abr. 2004. Disponível em: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n1/orig1a.html>. Acesso em: 9 jul. 2005.

OLIVEIRA, Geraldo A. Avaliação da tolerância a vancomicina em 395 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442001000400004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442001000400004). Acesso em: 7 jul. 2005.

OLIVEIRA, Geraldo A. et al. Characterization of the brazilian endemic clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from hospitals throughout. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Salvador, v. 5, n. 4, p.163-170, ago. 2001

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Vencendo a resistência microbiana*. World Health Report on Infections Disease, 2000. Disponível em: <http://www.ccih.med.br/vencendoresistencia.html>. Acesso em : 3 nov. 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Infecção hospitalar*. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/fotos/hospitala1.PDF>. Acesso em: 10 maio 2005.

ORGANIZACIÓN PAN-AMERICANA DE LA SALUD. *Staphylococcus aureus Metilino Resistente: informe ateneo general*. Montevideo: OPAS, 2004. Disponível em: <http://ops.org.uy/pdf/enftrans01.pdf>. Acesso em: 7 jul. 2005.

PEDREIRA, Walter; GALIANA Antonio. *Uma nueva clona de staphylococcus aureus com resistencia a meticilina y alta virulencia emegente em la comunidad y em los grandes hospitales em uruguay*. Disponível em: <http://www.smu.org.uy/emc/novedades/staph-au.html>. Acesso em: 3 set.2004.

PENTEADO FILHO, Sergio R. Controle de antimicrobianos: teoria, evidências e prática. *Pratica Hospitalar*, São Paulo,, ano VI, n. 35, nov./dez. 2004. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2036/paginas/materia%2001-36.html>. Acesso em: 20 out. 2005.

PEREIRA, Maria do Socorro Vieira. *Staphylococcus aureus: o microvilão da resistência a antibióticos*, 2002. Disponível em: <http://www.biologianaweb/biomural/divulga/staph/socorro1.html>. Acesso em: 12 maio 2005.

PORTUGAL. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. *Prevenção de infecções adquiridas no hospital: um guia prático*. Tradução Mônica Pina. Lisboa, 2002. Disponível em: [http://www.inarj.pt/site/resources/imagens/PNCI/man\\_oms.pdf](http://www.inarj.pt/site/resources/imagens/PNCI/man_oms.pdf). Acesso em: 20 out. 2005.

RABHAE, Gilberto; RIBEIRO FILHO, Nelson; FERNANDES, Tadeu . In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção do sítio cirúrgico*. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 19, p. 479-504.

RIBEIRO FILHO, Nelson. Resistência bacteriana aos antibióticos. In: FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia V; RIBEIRO FILHO, Nelson. *Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde*. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 1550-1557.

RIBEIRO, Isabel; CASTANHEIRA, Rui. Tratamento e prevenção das infecções e da colonização por *Staphylococcus aureus*. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Lisboa, v. 9, n. 5, p. 395-409, set./out./2003.

RICARDO, Silvana de Barros. Emergência da *S. aureus* Meticilina-Resistente (MRSA) na comunidade. *Pratica Hospitalar*, São Paulo, ano VI, n. 34, p. 131-134, jul./ago. 2004.

RODRIGUES, Edwal A. C. Histórico das infecções hospitalares. In: \_\_\_\_\_. *Infecções hospitalares prevenção e controle*. São Paulo: Sarvier, 1997. cap. 1, p. 3-42.

RODRÍGUEZ BAÑO, Jesús; DOMINGUEZ LUZÓN, Maria Angeles (Coord.). *Proyecto de estudio: staphylococcus aureus resistente à meticilina em Espanã (protocolo Geih-Gemara SARM 2003)*. Documentos de Consenso. Disponível em: <http://www.seimc.org/gemara/doc1.htm>. Acesso em: 20 jul. 2005.

ROSSI, Felipe de Souza; CECCON, Maria Esther Jurfest Rivero; KREBS, Vera Lúcia Jornada. Infecções estafilocócicas adquiridas nas unidades de terapia intensiva neonatais. *Pediatria*, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 38-47, 2005.

SADER, Hélio S. *Abordagem laboratorial para bactérias gram-positivas multirresistentes*. In: CURSO DE TESTE DE SENSIBILIDADE E CONTROLE DE QUALIDADE, 1, 2000, São Paulo. São Paulo: UNIFESP, Laboratório Especial de Microbiologia Clínica, 2000. Anexo.

\_\_\_\_\_. Bactérias multirresistentes: microbiologia, epidemiologia e controle. *Prática Hospitalar*, São Paulo, ano 5, n. 30, nov./dez. 2003. Entrevista. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2030/pagina/materia%2003-30.html>. Acesso em: 30 maio 2005.

\_\_\_\_\_. *Similaridade genética de amostras de Staphylococcus aureus resistentes à oxacilina isoladas na cidade de São Paulo: caracterização de uma cepa epidêmica*. 1993. 112 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1993.

SADER, Hélio S. et al. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – Resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 27, n. 2, mar./abr. 2001. Disponível em: <http://scielo.br/scielo.php?pid=S0102-> Acesso em: 12 maio 2005.

SCHAECHTER, Moselio. Biologia dos agentes infecciosos. In: SCHAECHTER, Moselio et al. *Microbiologia mecanismos das doenças infecciosas*. Tradução de Patrícia Lydie Voeux e Patrícia Sá de Paula Machado. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 3, p. 16-34.

SCHAECHTER, Moselio; EISENSTEIN, Barry I.; ENGLEBRG, N. Cary. Aspectos genéticos da patogênese bacteriana. In: SCHAECHTER, Moselio et al. *Microbiologia mecanismos das doenças infecciosas*. Tradução de Patrícia Lydie Voeux e Patrícia Sá de Paula Machado. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 4, p. 35–54.

SCHEFFER, M. C. et al. *Frequência de ocorrências e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos dos patógenos isolados de pacientes internados no Hospital Universitário/UFSC, no segundo trimestre de 2003*. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/t8.jsp?pageid=6398siteid=1> Acesso em: 13 jan. 2006

SILVA, Nilton Brandão; RAVANELLO, Lourdes de Maria. Controle de infecção hospitalar em terapia intensiva de adultos. In: COUTO, Renato Camargo; PEDROSA, Tânia Moreira Grillo; NOGUEIRA, José Mauro. *Infecção hospitalar e outras implicações não-infecciosas*

*da doença: epidemiologia, controle e tratamento*. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. cap. 32, p. 609–616.

SNYDMAN, David R. Infecções nosocomiais e iatrogênicas. In: SCHAECHTER, Moselio et al. *Microbiologia mecanismos das doenças infecciosas*. Tradução de Patrícia Lydie Voeux e Patrícia Sá de Paula Machado. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 72, p. 589-592.

STARLING, Carlos E. Infecções Hospitalares em Sítio Cirúrgico: Novas Estratégias de controle e antigos desafios. *Prática Hospitalar*, São Paulo, ano 5, n. 28, jul./ago., 2003. Entrevista. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2030/pagina/materia%2003-30.html>. Acesso em: 30 maio 2005.

TANAKA, Alice Yoshida. *Identificação de Staphylococcus aureus isolados de servidores hospitalares e sua correlação epidemiológica com cepas provenientes de infecção*. 2003. 118 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2003.

TAVARES, Walter. Resistência bacteriana. In: \_\_\_\_\_. *Manual de antibióticos e quimioterápicos antinfeciosos*. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 1996. cap. 5, p. 43-100.

TURRINI, Ruth N. T.; SANTO, Augusto H. Infecções hospitalares e causas múltiplas de morte. *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v. 78, n. 6, nov./dez., 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572002000600008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572002000600008&script=sci_arttext). Acesso em: 3 nov. 2005.

UENO, Mariko; JORGE, Antonio Olavo Cardoso. *Comparação de técnicas moleculares – análise de DNA cromossomal de Staphylococcus aureus resistentes à meticilina*. 2001. Disponível em: <http://www.unitau.br/prppg/publica/downloads/comparatemolec-n2-2002.pdf>. Acesso em: 7 jul. 2005.

VILELA, Marinalda Anselmo. *Padrão de resistência antimicrobiana de casos de infecções nosocomiais no Recife, Pernambuco, Brasil, 2002-2003*. 2004. 80 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.