CESAR ROBERTO BUSATO

PROFISSIONAIS DA SAÚDE, PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, FONTE DE INFECÇÃO HOSPITALAR: CORRELAÇÃO DA RESISTÊNCIA EVOLUTIVA COM A DE INFECÇÕES HOSPITALARES E CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor.

Orientadora: Profª. Drª. Maria Terezinha Carneiro Leão

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

CURITIBA

2000

CESAR ROBERTO BUSATO

PROFISSIONAIS DA SAÚDE, PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, FONTE DE INFECÇÃO HOSPITALAR: CORRELAÇÃO DA RESISTÊNCIA EVOLUTIVA COM A DE INFECÇÕES HOSPITALARES E CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor.

Orientadora: Profª. Drª. Maria Terezinha Carneiro Leão

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

CURITIBA

2000

"Parece incrível mas infelizmente é uma crudelíssima verdade ter o chefe do serviço de cirurgia (quase quotidianamente) necessidade de intervir em operações de alta cirurgia e mesmo de pequena (não importa) em uma sala, em que horas antes ou mesmo minutos (pois em Ponta Grossa ainda não há Assistência Pública de Urgência) estiveram sendo examinados doentes portadores de gravíssimas moléstias de caracter infecto-contagioso! ! ! "....."Pois que actualmente é impossível serem os doentes, que necessitam desses exames, poderem ser examinados em outra sala que não a sala acima referida (de operações) pois que na reservada para os curativos ou nas enfermarias atingiria as raias de verdadeira Cruz de lesa sciencia e consciência"

Trecho extraído da.....Acta da Sessão Magna e tomada de posse da nova Directoria da Santa Casa de Misericórdia. Provedoria do Capitão Amantino Antunes , realizada em 03/01/1926. (MACHADO 1987)

Dedico este trabalho

Ao Mestre Fachin, em quem aprendi a ser cirurgião

Ao Marcelino e à Zenilda, de quem recebi todo o amor

À Eliete, companheira e sustentáculo

Ao Sandro e à Cintia, que me permitem viver a essência do ser.

AGRADECIMENTOS

Maria Terezinha Carneiro Leão

Juarez Gabardo

Antônio Carlos Ligock Campos

Osvaldo Malafaia

Elsa Masae Mamizuka

Carmen Sanches Ito

Paulo Vanat

Glacy Camargo Sêcco

Ângela Pimenta

Sueli Procópio Ferreira

Profissionais da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa

" É quando dais de vós próprios que realmente dais"

(Gibran Khalil Gibran)

...e, foi assim, que de todos recebi.

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS	viii
	LISTA DE TABELAS	x
	LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
	RESUMO	xiv
	ABSTRACT	xv
1	**INTRODUÇÃO**	1
1.1	OBJETIVOS	7
1.1.1	Objetivo Geral	7
1.1.2	Objetivos Específicos	7
2	**REVISÃO DA LITERATURA**	9
3	**MATERIAL E MÉTODOS**	20
3.1	AMOSTRAS	20
3.2	ISOLAMENTO	21
3.3	IDENTIFICAÇÃO	21
3.4	TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS	21
3.5	SELEÇÃO DE CULTURAS PARA FAGOTIPAGEM	22
3.6	SELEÇÃO DE CULTURAS PARA ELETROFORESE DE DNA CROMOSSÔMICO	23
3.7	TÉCNICA DE FAGOTIPAGEM	24
3.8	TÉCNICA DE ELETROFORESE DE DNA CROMOSSÔMICO EM CAMPO PULSADO (PFGE)	24
3.9	CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS E OCUPAÇÃO HOSPITALAR	26
3.10	SELEÇÃO DE CULTURAS DE INFECÇÃO HOSPITALAR	26

3.11 NÍVEL DE RESISTÊNCIA 26

3.12 MEDIDAS DE CONTROLE 27

3.13 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS 27

4 **RESULTADOS** 28

5 **DISCUSSÃO** 55

5.1 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA SCMPG EM AMOSTRAS OBTIDAS EM 1996 E 1999 56

5.2 COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE RELACIONADA AO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NA SCMPG..... 63

5.3 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE PESQUISADOS NAS AMOSTRAS 1 e 2..... 66

5.4 ANTIBIOTICOTERAPIA E TRABALHO NÃO-EXCLUSIVO À SCMPG COMO FATORES INTERCORRENTES À RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE, NO PERÍODO..... 70

5.5 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE PORTADORES PERSISTENTES..... 72

5.5.1 Fagotipagem de *Staphylococcus Aureus* dos Portadores Persistentes..... 73

5.5.2 Variação da Resistência de *Staphylococcus Aureus* dos Portadores Persistentes de Diferentes Fagótipos..... 73

5.5.3 Variação da Resistência de *Staphylococcus Aureus* dos Portadores Persistentes de Mesmo Fagótipo..... 74

5.6 RESISTÊNCIA À OXACILINA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS – MRSA..... 76

5.7 RELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DEVIDAS À BACTERIA NO MESMO PERÍODO 82

5.8 IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE DA SCMPG COMO FONTE DE INFECÇÃO HOSPITALAR..... 85

6 **CONCLUSÕES** 91

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 93

ANEXOS 105

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 VARIAÇÃO DAS PERCENTAGENS DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE NAS DUAS AMOSTRAS..... 29

FIGURA 2 VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO DO ESTUDO..... 31

FIGURA 3 COMPARATIVO DA VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS COM A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*..... 33

FIGURA 4 RESULTADO DAS CULTURAS DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS..... 34

FIGURA 5 FREQÜÊNCIA DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 36

FIGURA 6 VARIAÇÃO DAS RESISTÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA AMOSTRA 2 DISTRIBUÍDOS EM SUBAMOSTRAS PELA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO E EXCLUSIVIDADE DE TRABALHO À SCMPG..... 38

FIGURA 7 RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 42

FIGURA 8 RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE DIFERENTES FAGÓTIPOS DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 45

FIGURA 9 RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE MESMO FAGÓTIPO DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 47

FIGURA 10 FREQÜÊNCIA DE MRSA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS..... 48

FIGURA 11 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DEVIDAS À BACTÉRIA NO MESMO PERÍODO..... 49

FIGURA 12 PERFIS PFGE OBTIDOS PARA AS 28 AMOSTRAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 50

FIGURA 13 REPRESENTAÇÃO DOS PADRÕES DE BANDAS, OBTIDOS PELO MÉTODO PFGE PARA AS 28 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 51

FIGURA 14 DENDOGRAMA BASEADO NA ANÁLISE DE 'CLUSTERS' UPGMA DOS PERFIS PFGE OBTIDOS PARAS AS 28 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*..... 54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 OCUPAÇÃO DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 20

TABELA 2 PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS.. 22

TABELA 3 PROFISSIONAIS COM CULTURAS POSITIVAS NAS DUAS AMOSTRAS..... 22

TABELA 4 PROFISSIONAIS EPIDEMIOLOGICAMENTE RELACIONADOS ÀS INFECÇÕES HOSPITALARES..... 23

TABELA 5 FREQÜÊNCIA DA RESISTÊNCIA DAS AMOSTRAS AOS ANTIBIÓTICOS..... 28

TABELA 6 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NA SCMPG NO PERÍODO 1996 –1999..... 30

TABELA 7 COMPARATIVO DA VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS COM A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 32

TABELA 8 RESULTADO DAS CULTURAS DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS 34

TABELA 9 FREQÜÊNCIA DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS 35

TABELA 10 FREQÜÊNCIA PERCENTUAL DAS RESISTÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA AMOSTRA 2 DISTRIBUÍDAS EM SUBAMOSTRAS PELA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO E EXCLUSIVIDADE DE TRABALHO À SCMPG..... 37

TABELA 11 DADOS RELATIVOS UTILIZANDO O DELINEAMENTO "BLOCOS AO ACASO" E O ESQUEMA FATORIAL 2 X 2, COM 16 REPETIÇÕES..... 39

TABELA 12 REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS, RELATIVA AOS PERCENTUAIS TRANSFORMADOS DAS RESISTÊNCIAS DAS QUATRO SUBAMOSTRAS, COM AS RESPECTIVAS DIFERENÇAS DENTRO DE CADA GRUPO..... 40
TABELA 13 RELAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS COM AS RESPECTIVAS MÉDIAS TRANSFORMADAS, DISPOSTAS EM ORDEM DECRESCENTE..... 40
TABELA 14 RESISTÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 41
TABELA 15 COMPARAÇÃO ATRAVÉS DE FAGOTIPAGEM DE CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ENCONTRADA EM PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM AMBAS AS AMOSTRAS... 43
TABELA 16 RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE DIFERENTES FAGÓTIPOS DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS..... 44
TABELA 17 RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE MESMO FAGÓTIPO DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS.. 46
TABELA 18 FREQUÊNCIA DE MRSA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS.... 47
TABELA 19 VARIAÇÃO DE RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES, DEVIDAS À BACTÉRIA NO MESMO PERÍODO..... 49
TABELA 20 PADRÃO DE RESISTÊNCIA ENCONTRADO NO ANTIBIOGRAMA DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE E PACIENTES RELACIONADOS À PFGE..... 52

TABELA 21 RESISTÊNCIA COMPARATIVA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM DIFERENTES ÉPOCAS..... 59
TABELA 22 RESISTÊNCIA COMPARATIVA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA SCMPG COM A DE INFECÇÕES DO HC-UFPR E COM O PROJETO RESISTÊNCIA BRASIL..... 60

LISTA DE ABREVIATURAS

CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control
DDD	Dose Diária Definida
ICARE	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
IH	Infecção Hospitalar
ISC	Infecção do Sítio Cirúrgico
MIC	Minimal Inibitory Concentration
MRSA	Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-Sensitive *Staphilococcus aureus*
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
NNISS	National Nosocomial Infection Surveillance System
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
ORSA	Oxacilino Resistente *Staphylococcus aureus*
PFGE	Pulsed-Field Gel Electrophoresis
PRB	Projeto de Resistência Brasil
SCMPG	Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa
SENIC	Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control
SHEA	Society of Hospital Epidemiologists of America
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UNICAMP	Universidade de Campinas
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi estudar, em duas coortes, a evolução da resistência de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal em profissionais da saúde (portadores sãos) da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa; a importância deles como fonte de infecção; a correlação da evolução desta resistência com a de infecções hospitalares, e ainda, com consumo local de antibióticos. Foram colhidas culturas da cavidade nasal em duas amostras; a primeira com 200 e a segunda com 270 profissionais da saúde, com intervalo aproximado de 46 meses. Foram identificadas as cepas de *S. aureus* e a resistência bacteriana pelo método de Kirby-Bauer. As percentagens de resistência das amostras bem como a variação foram transformadas para arco seno raiz de "x" e comparadas através do teste de Tukey, com significativa redução à gentamicina ($p<0,01$) e à tobramicina ($p<0,05$). Através da fagotipagem demonstrou-se que 6 (5,7%) dos 105 profissionais da saúde, comuns às duas amostras, e que representaram 31,5% dos 19 portadores persistentes, possuíam, entre as amostras, cepas relacionadas. A eletroforese de DNA bacteriano em campo pulsado realizada em cepas recuperadas de infecções hospitalares devidas à bactéria e concomitantes à coleta da segunda amostra, determinou que 2 (11,7%), dos 17 profissionais epidemiologicamente relacionados apresentavam a mesma cepa, demonstrando que profissionais da saúde são reservatório e fonte de infecções hospitalares. Correlacionou-se a variação do consumo de antibióticos com a da resistência bacteriana no período; a correlação de Spearman e o teste "t" de Student, utilizados para compará-la mostrou significativa correlação ($p<0,01$).

ABSTRACT

The objetive of this research was to study, in two coortes, the evolution of the resistance of *Staphylococcus aureus* in the nasal cavity of Santa Casa de Misericórdia of Ponta Grossa health professionals (healthy carriers); their role as a source of infection and the correlation between this resistance evolution with the hospital infections evolution and also with antibiotics consumption. Cultures from the nasal cavity were collected from two samples with an interval of approximately 46 months. The first sample was obtained from 200 health professionals and the second from 270. The strains and the bacterial resistance were identified by the Kirby-Bauer method. The percentages of the samples resistance as well as variation were tranformed into Arc Sin of Square root of "x" and compared by the Tukey test, showed a significant reduction to gentamicin ($p<0,01$) and to tobramycin ($p< 0,05$). It was demonstrated by phagotyping that 6 (5,7%) of the 105 health professionals, pertaining to both samples, who represent 31,5% of the 19 persistent carriers, had related strains between the samples. The bacterial DNA electrophoresis in pulsed field made in strains which were cultured from hospital infections due to the bacteria and concomitant with the second sample collection, showed that 2 (11,7%), of the 17 epidemiologically related, professionals had the same strain. It was concluded that health professionals act as reservoir and source of hospital infections. The Spearman correlation and the Student T test used to compare the samples resistance variation with hospital infection showed a significant correlation ($p<0,01$).

1 INTRODUÇÃO

O PREZIES, *Preventie van Ziekenhuisinfecties door Surveillance*, projeto multicêntrico, desenvolvido junto a 38 hospitais da Holanda, recuperou, 313 de 562 bacterias (56%) responsáveis por infecção do sítio cirúrgico (ISC); *Staphylococcus aureus* (35%), associado a infecções da mama, cirurgia vascular e ortopédica e também *Escherichia coli* (12%), associada à cirurgia vascular e gastrointestinal respondem pelas bactérias isoladas com maior freqüência (GEUBBELS et al. 2000).

PANLILIO et al. 1992 analisaram a evolução da resistência de *Staphylococcus aureus* a antibióticos beta-lactactâmicos e sua associação com infecção hospitalar (IH) em um período de 17 anos e em hospitais americanos. A bactéria continua sendo uma importante causa de infecção hospitalar, especialmente pneumonia, infecção de ferida cirúrgica e sépsis secundária a cateter central. Os hospitais apresentaram um aumento de IH por *Staphylococcus aureus* de 2,4% em 1975, para 29%, em 1991. Mostraram ainda que a incidência de MRSA nas IH por *Staphylococcus aureus* nos hospitais até 200 leitos era de 14,9% , até 500 leitos 20,3% e acima de 500, 38,3%. O estudo conclui dizendo que a incidência de MRSA está aumentando independente do tamanho do hospital e que as medidas tomadas para o controle necessitam reavaliação.

Levantamento realizado pelo Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar realizado pelo Hospital de Clínicas da FMUSP e a Escola de Administração de Empresas da Fundação Getúlio Vargas, em aproximadamente 120 hospitais de pequeno, médio e grande portes, públicos e privados, da capital e do interior de São Paulo, no primeiro trimestre de 2000, mostrou: *Staphylococcus aureus* como a bacteria prevalente em casos de IH, (22%); pneumonia (27%), infecção do sítio cirúrgico (21%),urinária (14%) e septicemias (12%) serem as topografias mais freqüentes.(PROAHSA 2000)

Em 1991, AKO NAI et al. pesquisaram a presença de *Staphylococcus aureus* em recém-natos com 72 horas de vida, encontrando uma positividade de 46%. Esta relação de convivência que se estabelece ao nascimento, pode perdurar toda a vida e configura o estado de portador, em que o indivíduo apresenta o agente infeccioso, ainda que sem sinais de doença.

Apesar da presença de *Staphylococcus aureus* ter sido demonstrada nas mãos, nas axilas, no períneo e em quase toda superfície cutânea, é na cavidade nasal que ela se faz mais freqüente, mais intensa e mais duradoura. (SANTOS e SOLÉ VERNIN,1981).

A condição de portador não é passiva, mas expressão do tropismo tissular. O processo depende da inalação de *Staphylococcus aureus* e sua fixação a receptores moleculares da célula epitelial da cavidade nasal. A manutenção do estado depende da disputa estabelecida entre a flora microbiana e os fatores de defesa do hospedeiro. Diferenças genéticas podem explicar a grande afinidade da bactéria com as células do epitélio nasal, diferenças essas que dividem os portadores em colonizados freqüentemente, algumas vezes colonizados e outros jamais colonizados. (GORDON, 1993).

Profissionais da saúde em contato direto com pacientes colonizados ou com objetos contaminados ao seu redor, podem contaminar as mãos e transmitir o organismo a outros pacientes. Aproximadamente 20 a 30% dos profissionais da saúde em algum momento são portadores nasais de *Staphylococcus aureus* . Uma parte deles permanecerão colonizados e poderão disseminar a bactéria para outros pacientes. (BOYCE, 1996)

Quinhentos e vinte estudantes de medicina foram pesquisados semanalmente por um período de 3 a12 meses a procura de portadores nasais de *Staphylococcus aureus.* Foram eles classificados em persistentes, intermitentes e ocasionais. *Staphylococcus pyogenes* foi isolado na cavidade nasal de portadores persistentes em pelo menos 90% das ocasiões em que foi pesquisado, mostrando sempre o

mesmo fagótipo, em cada ocasião. Nos portadores intermitentes foi isolado em pelo menos 10% das ocasiões com o mesmo fagótipo, enquanto os ocasionais em menos de 10% das ocasiões e com diferentes fagótipos. Os resultados mostraram que duas cepas de fagótipos diferentes, raramente, ocorrem na mesma pessoa ao mesmo tempo e que apenas 2% dos portadores persistentes variaram de fagótipo durante o estudo. (GOULD et al. 1954)

Vale acrescentar que a persistência é medida pelo número das pessoas que deixam de ser portadoras ao final dos 12 meses. Neste estudo ela foi de 7,3%; assim estima-se que o tempo em que os portadores podem albergar a bactéria é de 100/ 7,3 = 14 anos. (GOULD et al. 1954)

Cinqüenta e uma estudantes de enfermagem submeteram-se à pesquisa de *Staphylococcus aureus* na cavidade nasal semanalmente por um período de 18 meses. Oito (16%) foram consideradas portadoras persistentes, visto que delas 4 (8%) pela bactéria de mesmo fagótipo e outras 4 (8%) com fagótipos variáveis. (DUNCAN et al.1957)

A alta incidência de portadores na população adulta saudável e normal sugere que os profissionais da saúde portadores de *Staphylococcus aureus* representam uma importante reserva do potencial patogênico. O tratamento dos portadores pode ser um meio efetivo para reduzir as infecções por estafilococos. (WENZEL, 1994)

Surtos de infecção por *Staphylococcus aureus* têm sido descritos. Eles ocorrem com mais freqüência em unidades de cuidados especiais: berçários, UTI, unidades cirúrgicas de tratamento intensivo e alas de queimados; também relatados em enfermarias e centro cirúrgico. Fatores associados aos surtos de *Staphylococcus aureus* incluem o uso exagerado de antibióticos, inadequada lavagem das mãos, falta de enfermagem e profissionais da saúde, portadores do organismo. (SHERERTZ, 1996)

Conforme publicação do *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNISS), em 1997, pacientes internados em UTIs cirúrgicas têm mais pneumonia (31%), sépsis (15%) e infecções do trato urinário (21%) do que as do sítio cirúrgico (13%).

Muitos estudos de referência têm analisado pacientes hospitalizados em UTIs ou que se submetem a procedimentos cirúrgicos. Assim, se o portador nasal de *Staphylococcus aureus* aumenta o risco de desenvolver infecções hospitalares em outros tratos, respiratório e urinário, ou em locais do hospital; como alas médicas e cirúrgicas, não se sabe. É lógico pensar-se que o portador nasal de *Staphylococcus aureus* possa aumentar o risco de desenvolver infecção hospitalar; esta é uma excelente área para pesquisas adicionais (PERL et al.1998).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a National Foundation for Infectious Diseases fizeram recomendações aos hospitais para monitorar o uso de antimicrobianos com a finalidade de reduzir a emergência e a disseminação de bactérias resistentes (GOLDMANN et al.1996).

Staphylococcus e Enterococcus, duas importantes fontes de infecção hospitalar têm demonstrado uma tendência alarmante para desenvolver resistência a múltiplos antibióticos. Nos últimos anos, espécies de MRSA, muitas das quais respondendo somente a tratamentos com glicopeptídeos, têm se tornado prevalente em todo mundo. Nos USA a proporção de MRSA aumentou de 2%, em 1975, para 35%, em 1996. Em um intervalo de 9 anos um hospital da Grécia passou de 11%, em 1986, para 51% em 1994. Na Bélgica 21% das espécies de *Staphylococcus aureus* relatadas em um levantamento, nos anos 1993-1994, eram meticilino-resistentes. No Japão uma análise de 7000 espécies de *Staphylococcus aureus* durante os anos 1992-1993, mostraram que 60% eram MRSA (NICHOLS, 1998).

A associação entre uso de antimicrobianos e resistência bacteriana tem sido reconhecida em vários serviços hospitalares. Estudos multicêntricos nos Estados Unidos e em todo o mundo têm demonstrado grandes variações da resistência aos

antibióticos nas diversas instituições. As práticas de prescrição antimicrobiana variáveis entre os hospitais fazem com que a pressão seletiva exercida sobre a resistência bacteriana varie de hospital para hospital (MONNET et al.1998).

Foi assim que o Programa de Infecção Hospitalar do *Centers for Disease Control and Prevention* e a Escola de Saúde Pública da Universidade Emory,USA, iniciaram um projeto: "*Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*" (ICARE). É estudo de diversas fases, designado para avaliar a relação entre o uso de antimicrobianos e a resistência bacteriana em ambiente hospitalar e na comunidade. A primeira fase do projeto concentrou-se nas diferenças entre o uso de antibióticos em UTI e nas demais áreas, bem como a correlação entre o uso de antimicrobianos e a resistência a pares selecionados de antibiótico e bactéria. (MONNET et al.1998)

Quarenta e um hospitais, participantes da segunda fase do projeto ICARE, tem usado publicações suas para melhorar a qualidade, nas áreas onde houve excesso de consumo em comparação às demais. Fiscalização rotineira no uso de antimicrobianos, como recomendado, tem auxiliado os hospitais a alcançar suas metas em controle de infecção. Entretanto, novos estudos são necessários para determinar, o modo mais acurado, o meio de comparar as publicações entre as instituições objetivando melhorar a qualidade e estudar o impacto das práticas de controle do uso de antimicrobianos nos níveis de resistência do meio hospitalar (FRIDKIN et al. 1999).

A resistência antimicrobiana precisa ser monitorada e controlada globalmente porque os genes e as espécies responsáveis pela resistência viajam através de regiões, e devem ser monitorados e manuseados no local, porque as regiões diferem muito em suas práticas, meios de fiscalização e problemas. A monitorização e manuseio mais importantes, todavia, parecem ser aquela feita no local em cada centro médico.

Outra razão para a importância da monitorização e manuseio da resistência antimicrobiana localizada é que a vigilância nacional ou global da resistência depende quase inteiramente das monitorizações locais. Laboratórios nacionais ou regionais de referência podem testar bactérias selecionadas, oriundas de centros médicos, mas o laboratório local fornece a maioria das informações ao centro que as processa. Resultados de testes de sensibilidade antimicrobiana devem ser analisados, interpretados e selecionados no local, com precisão, antes de serem encaminhados para projetos nacionais ou globais. Referências e experiências globais e nacionais com resistência e seu controle são informações acumuladas da experiência de manejo e monitorização local, (O`BRIEN, 1997).

Reconhecem-se dois tipos de *Staphylococcus aureus* em ambiente hospitalar: o permanente e o transitório. O primeiro, é encontrado nos portadores que estão em permanente contato com o ambiente hospitalar, como são os profissionais de saúde e o meio ambiente do hospital. O segundo, é encontrado nos pacientes infectados e portadores que se encontram em contato temporário com o hospital. O relacionamento entre profissionais da saúde e pacientes, no dia-a-dia da atividade hospitalar, pode fazer com que ocorra uma renovação nas cepas que compõem tanto o permanente, quanto o transitório. A pressão exercida pelo uso de antibióticos pode selecionar cepas resistentes, responsáveis por infecções mais graves, com maior período de internação e mais custos ao sistema de saúde.

Cabe às CCIHs, tomar medidas capazes de impedir a disseminação de bactérias resistentes, oriundas da comunidade ou de outros hospitais, bem como supervisionar o consumo de antibióticos visando impedir o aparecimento de espécies resistentes no ambiente hospitalar .

O profissional da saúde inserido nesta cadeia epidemiológica tem sido visto como vetor passivo na transmissão cruzada da IH. Todavia há, pouca, valorização do seu estado de portador como vetor ativo, fora de surtos, bem como da importância do seu papel no conhecimento e na evolução da resistência da

microbiota hospitalar e fonte de informação para orientar a prescrição empírica de antibióticos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Estudar em dois períodos, a evolução da resistência de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal de profissionais da saúde, portadores sãos. A importância deles como fonte de infecção e a correlação da evolução desta resistência com a de infecções hospitalares, e ainda, com o consumo local de antibióticos.

1.1.2 Objetivos Específicos

Verificar a prevalência de *Staphylococcus aureus* em profissionais da saúde portadores sãos, em duas amostras colhidas em 1996 e 1999.

Identificar as cepas dos portadores comuns às duas amostras através da fagotipagem.

Identificar as cepas de *Staphylococcus aureus* dos profissionais da saúde e das infecções hospitalares, epidemiologicamente a eles relacionadas, na ocasião da coleta da segunda amostra, através de eletroforese de DNA bacteriano em campo pulsado.

Levantar dados referentes ao consumo de antibióticos na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (SCMPG), no período estudado.

Determinar a resistência das amostras de *Staphylococcus aureus* aos antibióticos, estabelecendo comparação das variações segundo consumo de antibióticos no período.

Determinar a variação da resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* das infecções hospitalares da SCMPG, no período, comparado à dos profissionais da saúde.

Determinar a importância dos profissionais da saúde como fonte de infecção hospitalar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A partir do século XIX, várias contribuições permitiram o reconhecimento da relação entre condições de higiene dos hospitais e a maior morbi-mortalidade de numerosas doenças, bem como a importância de médicos e pessoal da saúde na transmissão delas (CARVALHO, 1998).

HOLMES, em 1843, sugeriu que a febre puerperal fosse doença contagiosa transmitida pelas mãos e aventais contaminados dos médicos.

SEMMELWEIS publicou em 1861 a conclusão de pesquisas de 14 anos, intitulada *Etiologia, Conceito e Profilaxia da Febre Puerperal*; em que "partículas cadavéricas e secreções de organismos vivos", transmitidas por médicos e estudantes de medicina estavam relacionadas à alta incidência e letalidade da doença. A introdução de lavagem das mãos com água clorada, antes e entre os atendimentos, foi capaz de diminuir as taxas de mortalidade de 20 para 1%.

Florence de Nightingale, em parceria com Willian Farr, mostrou, em 1863, no livro *Notas sobre Hospitais* que os da região metropolitana de Londres apresentavam maior mortalidade que os de cidades menores e concluíu que "os doentes pobres teriam mais oportunidades se fossem tratados em casa". O mesmo estudo sugere uma relação entre as condições sanitárias de um hospital e o índice de complicações pós-operatórias, bem como maior mortalidade da equipe de enfermagem, por doenças infecciosas, do que a população como um todo (FERNANDES 2000).

"Esforçai-vos por ver, com os olhos do espírito, os germes vivos que podem, do ar infeccionar um ferimento, justamente como vedes as moscas, com os olhos do corpo", estas afirmações de Lister , em meados do século XIX, oriundas das teorias microbiológicas de Pasteur, levaram-no a utilizar o fenol na antissepsia das mãos, dos instrumentais cirúrgicos e do campo operatório, conseguindo grande redução na incidência de complicações supurativas pós-operatórias (THORWALD).

No Brasil como em todo o mundo, no final do século XIX, a "gangrena dos hospitais" era a maior responsável pela mortalidade dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico. Não havia preocupação com assepsia ou antissepsia das mãos,dos materiais ou do campo operatório. (SANTOS FILHO, 1991)

Em 1897 o Prof. Antonio Ferreira França refere-se à insalubridade ambiental, à umidade e ao aglomerado de pacientes, responsáveis pela "gangrena dos hospitais" que, contagiosa, deve ser combatida com ácido fênico, iodo, ferro quente e modificadores gerais tônicos (SANTOS FILHO, 1991).

Meleney, nas primeiras décadas do século XX, foi o primeiro a preocupar-se com a ocorrência de infecções hospitalares em feridas operatórias de cirurgias limpas, ele adotou medidas progressivas de controle, conseguindo reduzir a incidência das complicações. Na investigação de surtos, chamou a atenção para a importância dos portadores de *Staphylococcus sp.* (MELENEY, 1935) em (FERNANDES 2000).

DOMAGK, em 1933, se fez notar pelo maior impacto às infecções hospitalares, com a introdução das sulfas ao arsenal terapêutico. Com o advento da penicilina, descoberta em 1928 e utilizada após a segunda guerra mundial, surgiu a idéia de aplicação profilática de tais drogas em cirurgia. Chegou-se a afirmar que a "assepsia interna" substituiria a externa. Pensava-se na época que infecções seriam um problema do passado, ROBBINS chegou a afirmar :"quando um paciente tem febre, dê-lhe penicilina e, se ele não reagir em dois dias, você o examine". Todavia utilizado sem critérios, logo surgiram as primeiras resistências bacterianas com aumento de mortalidade em pacientes infectados (FERNANDES 2000).

Epidemias de infecções estafilocócicas de maior virulência e resistência às drogas, especialmente à penicilina foram identificadas nos anos cinquenta em vários hospitais americanos e europeus. Técnicos do *Centers for Disease Control (CDC),* chamados a auxiliar, recomendaram aos hospitais a formação de comitês internos

coordenados por epidemiologistas, retomando assim uma abordagem antiga, abandonada pelo uso indiscriminado de antimicrobianos (FERNANDES, 2000).

Bactérias coletadas entre 1914 e 1950 (pertencentes à coleção de Murray) foram testadas e mostraram total sensibilidade aos antibióticos. Nenhuma das cepas foi resistente inclusive às sulfonamidas que surgiram na década de trinta (HAWKEY, 1998).

A penicilina foi um fator de desequilíbrio do homem com sua microbiota, exercendo pressão seletiva em favor das bactérias resistentes. Logo eclodiram surtos de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina. Nos anos cinqüenta, nos EUA, uma nova estratégia para controle de infecções consistia na pesquisa e controle de portadores (HUGHES, 1987).

A formação médica brasileira no século XX sofreu grande influência do modelo americano. O inicio das preocupações com infecção hospitalar deu-se na década de cinqüenta, quando começaram surtos, em todo o mundo, de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina (LACERDA,1996).

Em 1958 os *CDCs* passaram a recomendar desinfecção e controle de microrganismos no ambiente hospitalar, tratamento dos profissionais da saúde portadores nasais de *Staphylococcus aureus* e notificação de infecções estafilocócicas (US PUBLIC HEALTH SERVICE, 1958).

Indivíduos colonizados por *Staphylococcus aureus* representam minoria na população (33%), porém nos profissionais da saúde os valores aumentam em médicos 50%, em enfermeiros 70% e em atendentes de enfermagem 90% (GODFREY, 1958).

A estabilidade na freqüência de portadores e não-portadores, a persistência de bactérias penicilino-resistentes ou penicilino-sensíveis no mesmo indivíduo e a baixa mudança no fagótipo de *Staphylococcus aureus*, implicam um sistema

ecológico estável, no qual a interação hospedeiro-bactéria determina o estado de portador e o tipo de bactéria. É possivel que a presença de um tipo de *Staphylococcus aureus* forneça proteção contra a aquisição de outro. (MAXWELL et al. 1969)

Em 1958, a *American Hospital Association* recomendou a criação de Comissões de Controle de Infecções que, entre outras funções deveriam controlar o uso de antibióticos, coordenar as medidas necessárias de isolamento e dispor de um competente Serviço de Microbiologia (AMERICAN HOSPITAL ASSOCIATION) em (FERNANDES, 2000)

A primeira CCIH brasileira data de 1963 no *Hospital Ernesto Dornelles* em Porto Alegre; em 1970 entra em funcionamento a CCIH do *Hospital de Clínicas da FMUSP*, preocupada principalmente com as infecções do sítio cirúrgico. São ainda da década de setenta as CCIHs do *Hospital de Ipanema no Rio de Janeiro* e a do *Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco* (RODRIGUES, 1997).

Uma das primeiras teses na área de controle de infecção no Brasil é a do Prof. Dr. Rudolf U. Hutzler, intitulada "*Staphylococcus aureus* e bactérias gram-negativas em pacientes hospitalizados", apresentada em 1971 na FMUSP (RODRIGUES, 1997).

Em 1972, a *Association for Practitioners in Infection Control (APIC)* e os *CDCs,* uniram 70 hospitais, fundando o *National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)*, cujo objetivo era o de criar um banco nacional de dados sobre IH.

Em 1974 surge o *Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC)* com o objetivo de fiscalizar e avaliar a eficácia dos programas de controle dos hospitais americanos, objetivando a redução das IH.

Em 1980, foi fundada a *Society of Hospital Epidemiologists of America (SHEA)*, que se tornou um fórum para troca de experiências e debates a respeito

das ações de controle, novos fatores de risco e avaliação da razão custo-benefício. (FERNANDES, 2000)

Em 1981, em Santo Domingo – República Dominicana, um encontro dirigido a "Biologia Molecular, patogênese e ecologia dos plasmídeos bacterianos" destacou a natureza global da resistência bacteriana. Trinta paises relataram suas experiências e problemas com resistência bacteriana. Ficou claro, no encontro, que se tratava de um problema internacional que requeria ações globais. Os participantes assinaram o documento *Statement on Antibiotic Misuse* divulgado em vários continentes. Outra conseqüência do encontro foi a formação da *Aliança para o uso prudente de antibióticos*, com representantes de 93 países em esforço conjunto para elucidar os pontos importantes, relacionados ao uso e resistência de antibióticos. No mesmo ano, a OMS promoveu outro encontro para desenvolver protocolos a respeito do assunto (LEVY, 1994).

Os resultados do projeto *SENIC*, publicados de 1980 a 1985, mostraram que programas eficazes de controle podem reduzir até 32% os índices de IH (CARVALHO, 1998).

Em 1983, O Ministério da Saúde do Brasil promulga a portaria 196, de 24 de junho, determinando que todos os hospitais do pais deverão manter CCIH (RODRIGUES, 1997).

A partir de 1986, os *CDCs*, com a experiência adquirida no projeto *SENIC* propuseram uma metodologia de vigilância epidemiológica, voltada para as unidades de maior risco, denominada *National Nosocomial Infections Surveilance System – (NNISS).*
A uniformidade da vigilância permitiu que se comparassem resultados entre unidades e entre hospitais que adotam o mesmo método (CARVALHO, 1998).

Em 1987, a portaria 232 do Ministério da Saúde do Brasil cria o Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar.

O *Antibiotic Use and Antibiotic Resistance Worldwide* foi o resumo de uma série de encontros realizada por mais de 100 especialistas de 30 países que estudaram os diferentes aspectos da resistência bacteriana como problema mundial. Foi o primeiro estudo a incluir em profunda análise os diferentes elementos que influenciam o uso de drogas e a resistência: o uso mundial de antibióticos, a prevalência mundial da resistência bacteriana, regulamentação do uso e prescrição de antibióticos, fatores sociais e comportamentais, educação e interesses econômicos (LEVY et al. 1987).

No Brasil, em estudo realizado por Pereira (1987), a incidência de IH variou de 2 a 18%, Rezende (1994) observou taxas entre 4,6 e 27,3% nos hospitais estudados.

O uso exagerado de antibióticos no Brasil tanto na comunidade como em hospitais tem facilitado a emergência de cepas resistentes. A disseminação de IH por bacterias multi-resistentes é tal que desde 1986, cinqüenta porcento de *Staphylococcus aureus* isolados na cidade de São Paulo eram meticilino-resistentes. (PEREIRA et al. e LOFTI et al. 1988)

Foram examinados 9021 cepas de *Staphylococcus aureus* associados com IH relacionados pelo *NNISS,* no período de 1989 a 1992, 27,1% do total isolado era resistente à ciprofloxacina; as bactérias resistentes à meticilina, 80% eram também resistentes à ciprofloxacina. Esta resistência aumentou 123% quando comparados os períodos de 1989-1990 a 1991-1992. Quando introduzida nos USA em 1988, a ciprofloxacina tinha alta atividade antibacteriana contra MRSA e MSSA (CORONADO et al. 1995).

Trabalho desenvolvido no Hospital St. Thomas, em Londres, mostrou que alta resistência à vancomicina pode ser transferida de *Enterococcus* a *Staphylococcus* em condições similares às existentes na natureza. Esta resistência ainda não foi descrita no tipo silvestre de *Staphylococcus aureus* ainda que,

recentemente o foi em *Enterococcus*. Não há dúvida que o tipo selvagem de *Staphylococcus* irá adquirir a resistência no devido tempo (NOBLE et al.1992).

A epidemiologia de MRSA começa nos anos sessenta com o relato esporádico de cepas hospitalares resistentes à meticilina isoladas na Europa e nos Estados Unidos. No final dos anos setenta, MRSA estava estabelecido como um patógeno hospitalar. No inicio dos anos oitenta, 56% dos hospitais já se haviam referido à presença dele. Em 1989, 97% dos hospitais o haviam relatado. Riscos associados à aquisição hospitalar de MRSA incluem: permanência prolongada em hospital, uso prolongado de antibióticos, múltiplos antibióticos, proximidade de paciente infectado e UTI. Os *CDCs* relataram 98 pacientes que adquiriram MRSA na comunidade no *Wayne State University Medical Center* , 98% deles usavam drogas intravenosas. É característica comum nestes pacientes o consumo profilático de cefalosporinas (LAYTON et al.1995).

Levantamento realizado no *Millard Fillmore Hospital em Buffalo, New York,* mostrou uma incidência endêmica de MRSA acima de 40%. Estudo realizado em pacientes oriundos da comunidade mostrou grande predominância de portadores de *Staphylococccus aureus* meticilino-sensíveis, o que refuta a idéia de que os pacientes cirúrgicos admitidos provêm de uma reserva comunitária de MRSA. A transformação de MSSA em MRSA ocorre rapidamente (24 a 48 hrs) em pacientes hospitalizados. A pressão seletiva dos antibióticos utilizados tem grande importância na sua gênese (SCHENTAG et al. 1998).

Vale acrescentar que a Dinamarca controlou MRSA através do uso de antibióticos, pesquisa de portadores e isolamento, reduzindo o nível da resistência à meticilina nas infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* de 34 para menos de 1% e sustentando o baixo índice por mais de 10 anos (MONNET, 1999).

Entre 1991 e 1994, o Programa Estadual de Controle de Infecção Hospitalar, instituído pela Secretária da Saúde do Estado do Paraná, reduziu os riscos de IH. Na época apenas 10% dos 610 hospitais possuiam CCIH constituídas. Em 1994,

60% dos hospitais paranaenses possuíam CCIH atuante dos quais 20% tinham recebido "placas recomendativas" por atingirem os requisitos necessários após fiscalização realizada pela Secretaria (CARVALHO, 1998).

Em agosto de 1992, o Ministério da Saúde do Brasil editou a portaria 930, que diz: "Todos os hospitais do pais deverão manter programa de controle de infecções hospitalares, independentemente da natureza da entidade mantenedora" (RODRIGUES, 1997).

Entre janeiro de 1986 e junho de 1992, foram notificados aos CDC 52 388 IH em 42 509 pacientes, 37% delas eram cirúrgicas. As IH relacionadas aos óbitos variaram desde 22%, nas de tracto urinário, até 89% nas cirúrgicas de órgão ou cavidade(HORAN et al. 1993).

O Programa de Controle da Qualidade do Atendimento Médico-Hospitalar do Estado de São Paulo, avaliou em 1993 cento e cinqüenta instituições e mostrou que *Staphylococcus aureus* foi a bactéria mais freqüente em casos de IH com 16,8% (FERNANDES, 2000).

O *Antimicrobial Resistance in Hospitals: Strategies to Improve Antimicrobial Use and Prevent Nosocomial Transmission of Antimicrobial-Resistant Microrganisms*, encontro realizado em Atlanta, em 1994, com o fim de identificar os problemas prioritários e as estratégias a serem implementadas com a finalidade de reduzir a resistência antimicrobiana. Cada hospital selecionou suas prioridades e estabeleceu planos de ação, baseados em princípios de controle de qualidade (GOLDMANN et al. 1996).

Estudo Brasileiro da Magnitude das Infecções Hospitalares e Avaliação da Qualidade das Ações de Controle da Infecção Hospitalar, realizado em 1994, mostrou índices de pacientes com IH de 13%, variando de 7,2 a 18,4%, com 9,0% na região sul. Pneumonia foi a prevalente, seguida de infecção de ferida operatória. *Staphylococcus aureus* foi a segunda bactéria mais freqüente, 18,1 contra 19,6% de

Pseudomonas sp. Na ocasião do estudo 47,1% dos pacientes avaliados faziam uso de antibióticos, em 30,8% dos casos não havia constatação de infecção ativa. Os antibióticos mais utilizados foram: cefalosporinas (31,1%), aminoglicosídeos (18,5%), penicilina sintética (14,2%), cloranfenicol (6,9%) e peniclina (6,7%) (PRADE et al. 1995).

A publicação de um hospital pediátrico de Chicago registra as incidências de MRSA recuperados nas primeiras 72 horas de internação, em dois períodos 1988-1990 e 1993-1995. As crianças não apresentavam fatores de risco conhecidos e a incidência aumentou de 10 para 259 / 100 000 admissões. Não se conhecia a incidência de usuários de drogas na família, nem as características das creches utilizadas (HEROLD et al. 1998).

Um estudo prospectivo, realizado na UNICAMP, de janeiro de 1997 a julho de 1999, submeteu todos os pacientes, após cinco dias de internação, à pesquisa de microrganismos multirresistentes na cavidade nasal e no orofaringe. A bactéria multirresistente encontrada com maior freqüência foi MRSA que demonstrou, em 1999, um aumento significativo (TRABASSO et al. 2000).

Staphylococcus aureus com sensibilidade intermediária à vancomicina (VISA) foi descrito no Japão, em 1997, depois, nos EUA e na França, em 1998. No inicio de 1999, as cepas foram também isolada em um hospital da cidade de São Paulo. A vancomicina é o último recurso no tratamento das cepas oxacilina-resistentes, que habitualmente o são também, à maioria dos antimicrobianos. As cepas VISA parecem estar sempre relacionadas ao contato prolongado do microrganismo com a droga (MAMIZUKA et al. 2000).

Em 1997, duas infecções devidas a *Staphylococus aureus* com reduzida suscetibilidade à vancomicina foram identificadas nos Estados Unidos. Em ambos os casos os pacientes estavam fazendo uso da droga por um período de 18 semanas. Ambos os pacientes morreram. Pesquisa realizada em 177 contatos não detectou portadores (SMITH et al. 1999).

Protocolo interino de prevenção e controle de infecção associada a *Staphylococcus sp.* com reduzida sensibilidade à vancomicina prevê além das medidas de isolamento a pesquisa da bactéria na cavidade nasal e mãos dos profissionais da saúde e daqueles que tiveram contato direto com o paciente (CDC, 1997).

Até que se aprenda mais a respeito da epidemiologia de *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, todos os profissionais da saúde envolvidos no tratamento do paciente devem ser acompanhados com culturas da cavidade nasal a cada duas semanas (EDMOND et al.1996).

Em três hospitais de Bucareste, Romênia, entre 01/01/ a 31/08/99 foram isolados 87 amostras de *Staphylococcus aureus* de pacientes internados por diversas doenças. Destes 52,1% eram resistentes à meticilina, 83% resistentes à gentamicina, 60,4% à eritromicina, 75% à ciprofloxacina e 12,5% apresentavam MIC igual a 4 para vancomicina. O estudo conclui pela provável emergência de cepas de *Staphylococcus aureus* com suscetibilidade intermediária aos glicopeptídeos na Romênia (PANA et al. 2000).

Na comunidade pobre mundial, as doenças infecciosas são responsáveis por 58,6% das mortes, 63,6% de incapacidade em contraste com 34,2% das mortes, e 43,9% de incapacidade da população mundial, 7,7% das mortes e 10,9% de incapacidade nos países ricos (GWATKIN et al. 2000).

O peso das doenças infecciosas manifesta-se fortemente sobre os países em desenvolvimento. Mas será que este peso pode ser traduzido por alto consumo de antibióticos? A resposta é não; o consumo de medicamentos é baixo porque também é baixa a renda "per capita". Em 1990, o gasto anual da saúde nas diversas nações em desenvolvimento foi de 10 dólares contra 2600 nos Estados Unidos. Mesmo assim, o peso do consumo em antibióticos das nações desenvolvimentistas não é negligenciável: 35% do total contra 11% das nações desenvolvidas (ISTÚRIZ et al. 2000).

O paciente, em decorrência da própria doença, da manipulação sofrida, da pressão de seleção antibiótica e da aquisição de bactérias hospitalares, tornam-se os principais reservatórios e vítimas da IH. Profissionais da saúde colonizados por estes agentes, tornam-se disseminadores de bactérias resistentes. (FERNANDES, 2000)

Os profissionais da saúde devem entender que o reservatório para a transmissão da resistência antibiótica é principalmente o paciente colonizado, pois o infectado representa apenas a ponta do "iceberg". (FARR, 2000)

A maioria das infecções hospitalares é causada pela microbiota do paciente, a princípio originada da comunidade, mas que vai se modificando em função do tempo de hospitalização.

Em condições normais, os microrganismos estão em equilíbrio entre si e com o hospedeiro. Uma população bacteriana controla o crescimento da outra e dificulta a invasão de um microrganismo exógeno. Os antimicrobianos eliminam a população sensível, abrindo espaço para os resistentes que, livres da concorrência multiplicam-se e alteram a microbiota.

Não existe um índice aceitável de IH para todas as instituições. Cada hospital deve conhecer nos pacientes, a qualidade do seu atendimento e a sua microbiota. Têm mais valor análises históricas dos indicadores internos obtidos, do que dados isolados de padrões externos (FERNANDES, 2000).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 AMOSTRAS

Entre 11 de março e 29 de abril de 1996; 1° de dezembro de 1999 e 15 de janeiro de 2000, foram colhidas duas amostras de culturas de *swab* nasal, em profissionais da saúde da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, todos sadios e que não tivessem feito uso de anti-sépticos nasais ou antibióticos até três semanas antes da data da colheita. A primeira amostra com 200 e a segunda com 270 culturas.

Os profissionais escolhidos para a pesquisa foram aqueles que entravam em contato direto com os pacientes do hospital e estão listados na tabela 1.

As amostras foram obtidas pela fricção de zaragatoas umedecidas com soro fisiológico estéril na cavidade nasal em ambas as narinas e semeadura imediata.

TABELA 1 – OCUPAÇÃO DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS

OCUPAÇÃO	1996			1999		
	TOTAL	PESQUIS	%	TOTAL	PESQUIS	%
Médicos	80	43	53,8	96	80	83,3
Enfermeiras	8	6	75,0	11	9	81,8
Auxiliares	78	57	73,1	168	152	90,4
Atendentes	97	84	86,6	13	10	76,9
Fisioterapeutas	3	3	100,0	4	4	100,0
Instrumentadoras	10	5	50,0	10	8	80,0
Bioquímico	7	1	14,3	9	0	0,0
Pastoral da Saúde	4	1	25,0	2	1	50,0
Técnicos de RX	3	0	0,0	6	6	100,0
TOTAL	287	200	69,7	310	270	87,0

3.2 ISOLAMENTO

O material obtido foi semeado diretamente nos meios de Baird - Parker Egg Volk- Tellurite Medium e Manitol Salt Agar, ambos seletivos (Oxoid), pela técnica de esgotamento e a seguir incubados em aerobiose a 37 graus centígrados por 24 horas.

3.3 IDENTIFICAÇÃO

As colônias suspeitas produtoras de halo de opalescência no meio de Baird – Parker acrescido de gema de ovo (colônias lecitinase positivas),assim como aquelas que apresentavam cor amarela (fermentação do manitol) no meio Manitol Salt Agar foram confirmadas microscopicamente pela coloração de Gram. Estas colônias foram repicadas no meio Manitol Salt Agar para realização da pesquisa da coagulase e teste de sensibilidade aos antibióticos.

A caracterização das cepas foi feita pela prova da coagulase livre, testada em tubo. Utilizou-se o Coaguplasma Lb, um plasma liofilizado, obtido a partir de um *pool* de plasmas recentes de coelhos previamente selecionados, realizada pela técnica do fabricante. As cepas, que apresentaram presença de coágulo, foram classificadas como *Staphylococcus aureus.*

3.4 TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS

As cepas classificadas como *Staphylococcus aureus* foram, então, submetidas ao teste de sensibilidade aos antibióticos, seguindo a técnica de Kirby e Bauer, recomendada pelo NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards – USA*) utilizando discos para antibiograma fabricados pela Cefar Diagnóstica Ltda.

3.5 SELEÇÃO DE CULTURAS PARA FAGOTIPAGEM

Das 470 culturas colhidas nos dois períodos, 210 corresponderam a 105 profissionais pesquisados em ambas as ocasiões (tabela 2). Destes, dezenove tiveram culturas positivas nas duas amostras (Tabela 3) que selecionados, foram submetidas à fagotipagem na Universidade de São Paulo pela técnica do Laboratório Internacional de referência sediado em Colindale – Londres.

TABELA 2 – PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS

OCUPAÇÃO	PESQUISADOS	%
Médicos	38	36,1
Enfermeiras	4	3,8
Auxiliares	59	56,1
Atedentes	3	2,8
Fisioterapeutas	1	0,9
TOTAL	105	100

TABELA 3 – PROFISSIONAIS COM CULTURAS POSITIVAS NAS DUAS AMOSTRAS

OCUPAÇÃO	PESQUISADOS	SELECIONADOS	%
Médicos	38	13	34,2
Enfermeiras	4	00	0,0
Auxiliares	59	06	10,1
Atendentes	3	00	0,0
Fisioterapeutas	1	00	0,0
TOTAL	105	19	18,0

3.6 SELEÇÃO DE CULTURAS PARA ELETROFORESE DE DNA CROMOSSÔMICO

Selecionaram-se onze culturas positivas para *Staphylococcus aureus* , oriundas de infecções hospitalares, ocorridas nos meses de dezembro de 1999 e janeiro de 2000, bem como dezessete culturas dos profissionais da saúde epidemiologicamente relacionados a elas no mesmo período (Tabela 4), submetendo-as à eletroforese de DNA cromossômico em campo pulsado(PFGE).

TABELA 4 – PROFISSIONAIS EPIDEMIOLOGICAMENTE RELACIONADOS ÀS INFECÇÕES HOSPITALARES.

OCUPAÇÃO	PESQUISADOS	RELACIONADOS	%
Médicos	80	06	7,5
Enfermeiras	09	00	0,0
Auxiliares	152	11	7,2
Atendentes	10	00	0,0
Fisioterapeutas	04	00	0,0
Instrumentadoras	08	00	0,0
Pastoralda Saúde	01	00	0,0
Técnicos de RX	06	00	0,0
TOTAL	273	17	6,2

3.7 TÉCNICA DE FAGOTIPAGEM

A fagotipagem das amostras em estudo foi realizada no Laboratório de Referência Nacional de Fagotipagem, localizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP, São Paulo. As amostras foram testadas contra os fagos diluídos na RTD (Routine Test Dilution) e 100xRTD, conforme metodologia padronizada por BLAIR & WILLIANS (1961). RTD - Teste de Diluição de Rotina, é a diluição dos fagos que provoca lise semiconfluente na respectiva cepa propagadora de cada fago, ou seja, uma escala abaixo da lise confluente (lise total das células no local de aplicação dos fagos).

Leitura e interpretação dos resultados da fagotipagem

A leitura dos resultados foi realizada, expondo as placas de Mueller-Hinton contra um fundo luminoso, e com a ajuda de uma lupa foi realizada a contagem dos plaques. Foram obedecidos os seguintes critérios para a interpretação dos resultados (PARKER, 1983):

- NÃO TIPÁVEL (NT) = quando não existem plaques.
- ± = plaques contáveis de 1 a 20 (reação fraca).
- + = plaques contáveis de 20 a 50 (reação média).
- ++ = plaques contáveis com número maior que 50 (reação forte).

Como controle de qualidade da técnica de fagotipagem , cepas controle de comportamento conhecido (fagótipos determinados) obtidas do Laboratório de Referência Internacional de Fagotipagem, foram introduzidas em cada fagotipagem para garantir a reprodutibilidade da técnica.

3.8 TÉCNICA DE ELETROFORESE DE DNA CROMOSSÔMICO EM CAMPO PULSADO (PFGE)

A análise do DNA cromossômico foi realizada através do método de eletroforese de campo pulsado (PFGE), utilizando-se técnica adaptada de PFALLER et al. (1993). A digestão do DNA cromossômico realizou-se com a enzima de restrição Sma I, que reconhece e cliva seqüências de nucleotídeos que aparecem

poucas vezes ao longo do DNA de *Staphylococcus aureus* (12 a 20 sítios de restrição - CCC□GGG) (STRUELENS et al. 1992).

As cepas de *Staphylococcus aureus* foram semeadas em ágar-sangue, incubadas a 37°C por 24 horas, posteriormente, repicadas em caldo TSB e incubadas a 37°C por uma noite. Após esse período as amostras foram centrifugadas. O sedimento foi ressuspenso em solução salina estéril e transferido para um tubo de microcentrífuga previamente pesado e lavado três vezes com esta mesma solução. Após as lavagens o sedimento foi pesado e ressuspenso em EDTA 50mM para concentração final de 100 µg de massa bacteriana por µL. Desta suspensão 25 ml foram transferidos para um tubo de microcentrífuga contendo 400 µL de tampão EC e adicionado de 450 µL de agarose (*'low melting point'*) e 40 µL de lisostafina 1mg/mL. A seguir a mistura foi transferida para os moldes de preparação dos blocos (*'plugs'*) de agarose e mantida a 4°C por 30 minutos. Os blocos foram transferidos para um recipiente contendo 2 mL de tampão EC e incubados a 37°C durante 5 horas. Após a incubação, os blocos foram lavados com tampão CHEF TE, e incubados com tampão ES adicionado de proteinase K 20 mg/mL. Após, os blocos foram lavados com tampão CHEF TE e armazenados nesta solução até serem submetidos à digestão enzimática e eletroforese.

Para o tratamento com enzimas de restrição, dois blocos de agarose de cada amostra foram transferidos para novo recipiente, contendo tampão DNS e incubados à temperatura ambiente por 1 hora. O procedimento foi repetido quatro vezes. Após o período de incubação, o tampão DNS, substituído pelo tampão da enzima de restrição e os blocos incubados a 4°C. O tampão, novamente substituído e adicionadas 20 U da enzima Sma I. Os blocos, incubados por 15 horas a 30°C e posteriormente aplicados no gel de agarose (1% em 0,5×TBE). A eletroforese em campo pulsado, foi realizada no equipamento CHEF DRIII System da BIO-RAD, com intervalos de tempo de pulso de 1 a 30 segundos por 24 horas e ângulo de 120°, na voltagem de 6,0 volts/cm. Como marcador de peso molecular foi utilizado o DNA Lambda PFGE (Biolabs).

Após a corrida, os géis foram corados com brometo de etídio 0,5 mg/mL em água e fotografados sob transiluminação com luz ultravioleta (302 nm). Os pesos moleculares das bandas foram calculados com o sistema EDAS120 (Eastman

Kodak, USA). Os padrões de bandas, visualmente comparados e a relação entre eles, verificada conforme os critérios estabelecidos por TENOVER et al. (1995, 1997).

O aplicativo NTSYSpc versão 2.0 (Exeter Software, USA) foi utilizado para construir um dendograma dos perfis PFGE baseou-se na análise de '*clusters*' UPGMA (*'Unweighted Pair Group Method using Arithmetic Average'*) e com coeficiente de similaridade de Dice.

3.9 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS E OCUPAÇÃO HOSPITALAR

Os antibióticos consumidos em ambiente hospitalar no período compreendido entre janeiro de 1996 e janeiro de 2000 foram determinados e transformados em "Dose Diária Definida" (DDD), o que corresponde a quantidade de antibiótico consumida por um paciente nas 24 horas, como recomendado pelo *Norwegian Medicinal Depots* com as alterações permitidas pela *World Health Organization (WHO).* Determinada a ocupação hospitalar no mesmo período, calculou-se a DDD por 1000 pacientes-dia para cada agente antimicrobiano.

3.10 SELEÇÃO DE CULTURAS DE INFECÇÃO HOSPITALAR

As culturas e antibiogramas de infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* ocorridas na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa nos anos 1996 e 1999 foram seletadas para estudo comparativo. Selecionaram-se, ainda, as cepas de infecções hospitalares, devidas a bactéria, dos meses de dezembro de 1999 e janeiro de 2000 para eletroforese de DNA cromossômico em campo pulsado (PFGE).

3.11 NÍVEL DE RESISTÊNCIA

O nível de resistência para cada antibiótico foi determinado, percentualmente, através da razão entre o número de isolados resistentes e o número total de isolados testados multiplicada por 100.

3.12 MEDIDAS DE CONTROLE

Durante a fase do estudo, a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) manteve as seguintes medidas: liberação de antibióticos mediante preenchimento de formulário; isolamento preventivo na admissão para pacientes infectados, oriundos de outro hospital ou com reinternações até resultado de cultura; isolamento de pacientes infectados por bactérias multirresistentes; descolonização de MRSA com mupirocin nasal, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias em profissionais da saúde portadores; treinamento em serviço, visando a manutenção de normas de controle de infecção hospitalar.

3.13 TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

As percentagens observadas foram transformadas para arco seno raiz de "x" (x = percentagem) e comparadas através do teste de Tukey.

Utilizamos o teste do qui quadrado "x2"para comparar algumas freqüências e o teste exato de Fisher quando a amostra era muito pequena.

Para medir a magnitude da relação entre a variação da resistência de *Staphylococcus aureus* dos profissionais da saúde e dos pacientes com infecção hospitalar, durante o período, utilizamos a correlação de Spearman, sendo que seu valor foi testado utilizando-se o teste "t" de Student.

Já, os percentuais relativos às resistências aos diferentes antibióticos apresentados pelos grupos organizados considerando-se tratamentos com antibiótico e a exclusividade à SCMPG foram também transformados para arco seno raiz de x e procedeu-se a análise de variância, considerando o delineamento experimental em blocos (antibióticos) e o esquema fatorial 2 x 2. O teste de Tukey foi aqui também utilizado como forma de completar a análise.

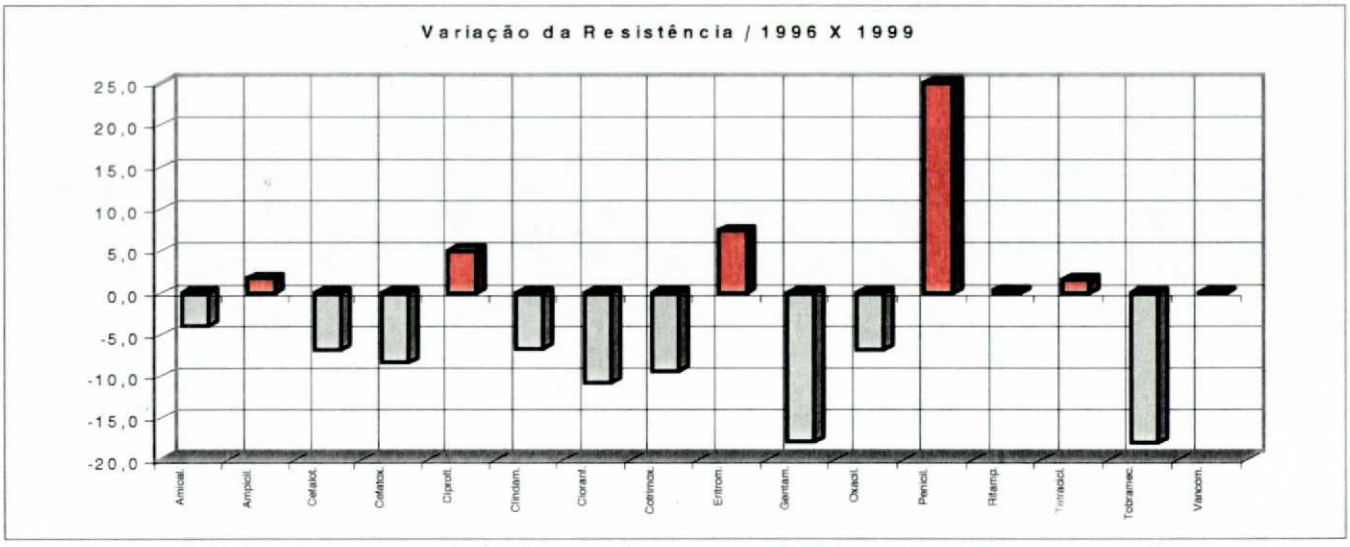
4 RESULTADOS

Sessenta e três (31,5%) dos 200 profissionais da primeira amostra, bem como 90 (33,3%) dos 270 da segunda, que participantes do presente estudo, apresentaram culturas positivas para *Staphylococcus aureus.* Tais percentuais, 63/200 – 31,5% - arc sen $\sqrt{x}$ 34,14 e 90/270 – 33,3% - arc sen $\sqrt{x}$ 35,26, quando testados através do teste de Tukey (d.m.s. = 5,23) não apresentaram diferenças significativas. Submetidas a antibiograma, mostraram grau de resistência variável (tabela 5 e figura 1).

TABELA 5 – FREQÜÊNCIA DA RESISTÊNCIA DAS AMOSTRAS AOS ANTIBIÓTICOS

ANTIBIÓTICO	AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
	N=63	arc sen $\sqrt{x}$	%	N=90	arc sen $\sqrt{x}$	%
AMICACINA	08	20,88	12,7	08	17,35	8,8
AMPICILINA	57	72,02	90,4	83	73,81	92,2
CEFALOTINA	12	25,88	19,0	11	20,46	12,2
CEFOTAXIMA	13	27,02	20,6	11	20,46	12,2
CIPROFLOXACINA	08	20,88	12,7	16	24,94	17,7
CLINDAMICINA	14	28,13	22,2	14	23,23	15,5
CLORANFENICOL	18	32,31	28,5	16	24,94	17,7
COTRIMAZINA	15	29,21	23,8	13	22,34	14,4
ERITROMICINA	28	41,81	44,8	47	46,27	52,2
GENTAMICINA	19	33,31	30,1	11	20,46	12,2
OXACILINA	12	25,88	19,0	11	20,46	12,2
PENICILINA	60	77,40	95,2	88	81,43	97,7
RIFAMPICINA	04	14,59	6,3	06	14,96	6,6
TETRACICLINA	20	34,29	31,7	30	35,26	33,3
TOBRAMICINA	24	38,11	38,0	18	26,57	20,0
VANCOMICINA	00	0,00	0,0	00	0,00	0,0

FIGURA 1 – VARIAÇÃO DAS PERCENTAGENS DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE NAS DUAS AMOSTRAS



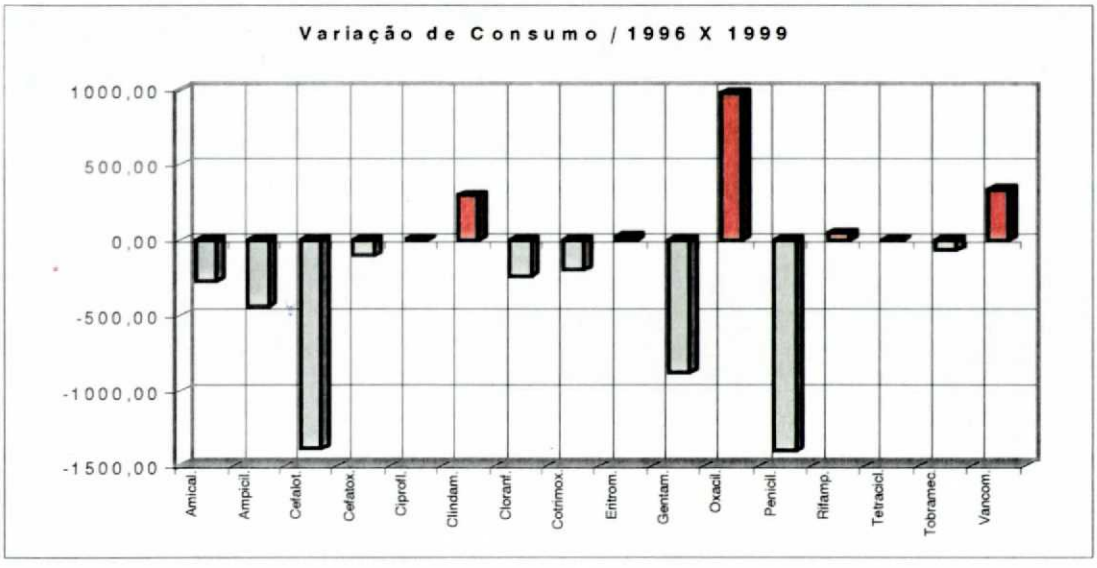
Nota - Os percentuais relativos à resistência aos diferentes antibióticos das duas amostras, foram testados e encontramos diferenças significativas (d.m.s. a 5% = 9,22 e d.m.s. a 1% = 12,11) a 1% entre as resistências observadas em 1996 e 1999 do antibiótico Gentamicina, e a 5% para Tobramicina.

Os antibióticos consumidos em ambiente hospitalar, no período compreendido entre janeiro de 1996 e dezembro de 1999, foram determinados e transformados em "Dose Diária Definida" (DDD); estabelecida a ocupação hospitalar no mesmo período, calculou-se a DDD por 1000 pacientes-dia para cada agente antimicrobiano (tabela 6 e figura 2).

TABELA 6 – CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NA SCMPG NO PERÍODO 1996 – 1999

Antibiótico	1996	1997	1998	1999	total
Amicacina	1097,50	672,00	874,50	827,00	3471,00
Ampicilina	769,67	468,00	328,33	332,25	1898,25
Cefalotina	5639,25	8233,25	6195,25	4253,00	24320,75
Cefotaxima	214,00	151,67	153,67	113,00	632,34
Ciprofloxacina	563,50	357,50	696,00	567,00	2184,00
Clindamicina	14,00	0,00	53,75	308,25	376,00
Cloranfenicol	358,50	264,75	285,25	122,50	1031,00
Cotrimoxazol	1141,50	1568,00	1165,50	944,50	4819,50
Eritromicina	9,75	24,50	42,75	30,50	107,50
Gentamicina	2797,00	3109,33	2785,67	1917,67	10609,67
Oxacilina	74,25	246,75	109,25	1050,00	1480,25
Penicilina	2703,75	1786,50	1168,25	1305,75	6964,25
Rifampicina	0,00	0,00	8,00	46,00	54,00
Tetraciclina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tobramicina	97,00	8,33	35,67	29,33	170,33
Vancomicina	61,00	239,75	576,25	394,00	1271,00
Total	15540,67	17130,33	14478,09	12240,75	59389,84

FIGURA 2 – VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO DO ESTUDO

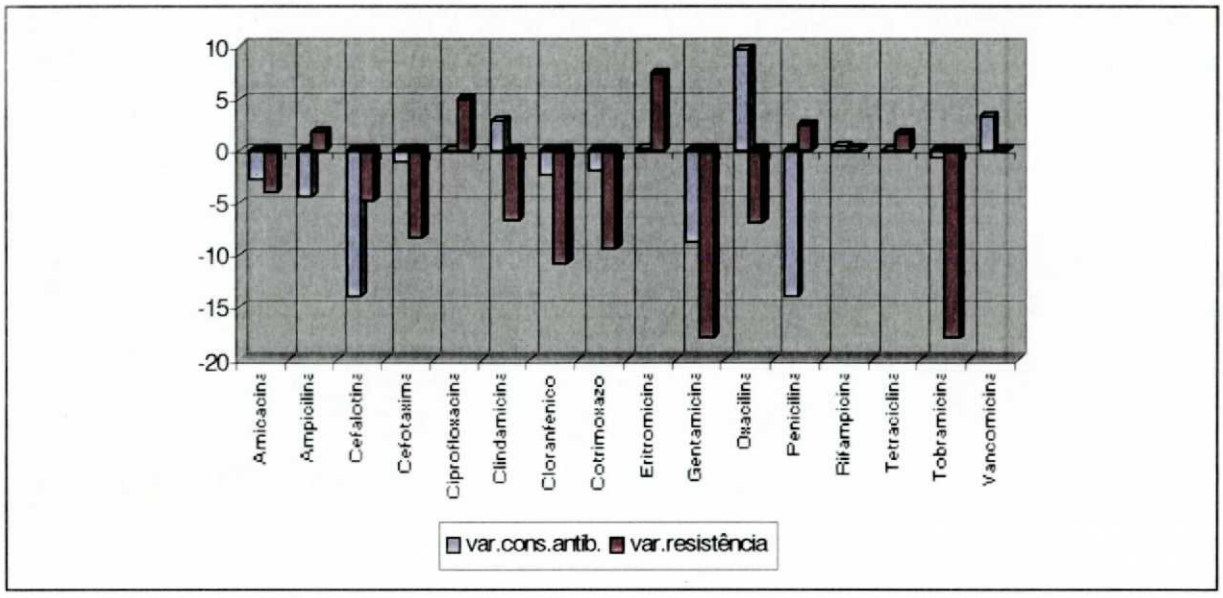


A variação de resistência das culturas de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal dos profissionais da saúde da SCMPG foi comparada ao consumo local de antibióticos (tabela 7 e figura 3).

TABELA 7 – COMPARATIVO DA VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS COM A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

	CONSUMO			RESITÊNCIA		
Antibiótico	1996	1999	variação	1996	1999	variação
Amicacina	1097,50	827,00	-270,50	12,7%	8,8%	-3,9
Ampicilina	769,67	332,25	-437,42	90,4%	92,2%	1,8
Cefalotina	5639,25	4253,00	-1386,25	19,0%	12,2%	-6,8
Cefotaxima	214,00	113,00	-101,00	20,6%	12,2%	-8,4
Ciprofloxacina	563,50	567,00	3,50	12,7%	17,7%	5,0
Clindamicina	14,00	308,25	294,25	22,2%	15,5%	-6,7
Cloranfenicol	358,50	122,50	-236,00	28,5%	17,7%	-10,8
Cotrimoxazol	1141,50	944,50	-197,00	23,8%	14,4%	-9,4
Eritromicina	9,75	30,50	20,75	44,8%	52,2%	7,4
Gentamicina	2797,00	1917,67	-879,33	30,1%	12,2%	-17,9
Oxacilina	74,25	1050,00	975,75	19,0%	12,2%	-6,8
Penicilina	2703,75	1305,75	-1398,00	95,2%	97,7%	2,5
Rifampicina	0,00	46,00	46,00	6,3%	6,6%	0,3
Tetraciclina	0,00	0,00	0,00	31,7%	33,3%	1,6
Tobramicina	97,00	29,33	-67,67	38,0%	20,0%	-18,0
Vancomicina	61,00	394,00	333,00	0,0%	0,0%	0,0

FIGURA 3 – COMPARATIVO DA VARIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS COM A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



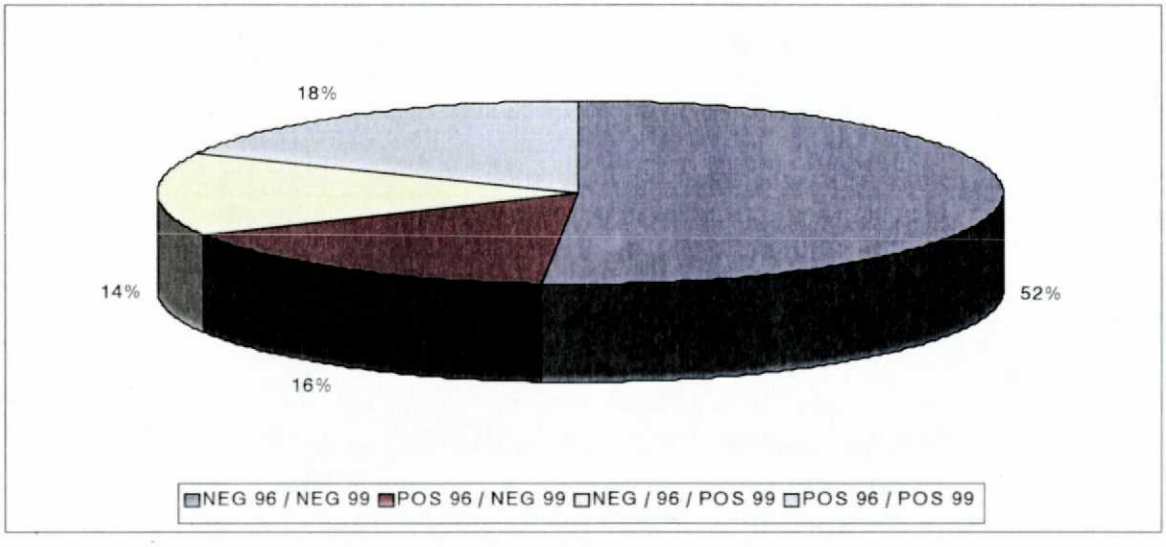
Nota - A correlação calculada (r= 0,089) entre os valores que representam a variação do consumo de antibióticos e a da resistência de Staphylococcus aureus, não foi significante.

Cento e cinco profissionais foram pesquisados nas duas amostras, dos quais 54 foram negativos nas amostras 1 e 2; 17, positivos na amostra 1 e negativos na 2 ; 15 negativos na amostra 1 e positivos na 2 e 19, positivos em ambas as amostras (tabela 8 e figura 4).

TABELA 8 - RESULTADO DAS CULTURAS DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS

	N	%
NEGATIVO EM 1996		
NEGATIVO EM 1999	54	51,4
POSITIVO EM 1996		
NEGATIVO EM 1999	17	16,1
NEGATIVO EM 1996		
POSITIVO EM 1999	15	14,2
POSITIVO EM 1996		
POSITIVO EM 1999	19	18,0
TOTAL	105	100

FIGURA 4 – RESULTADO DAS CULTURAS DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS NAS DUAS AMOSTRAS



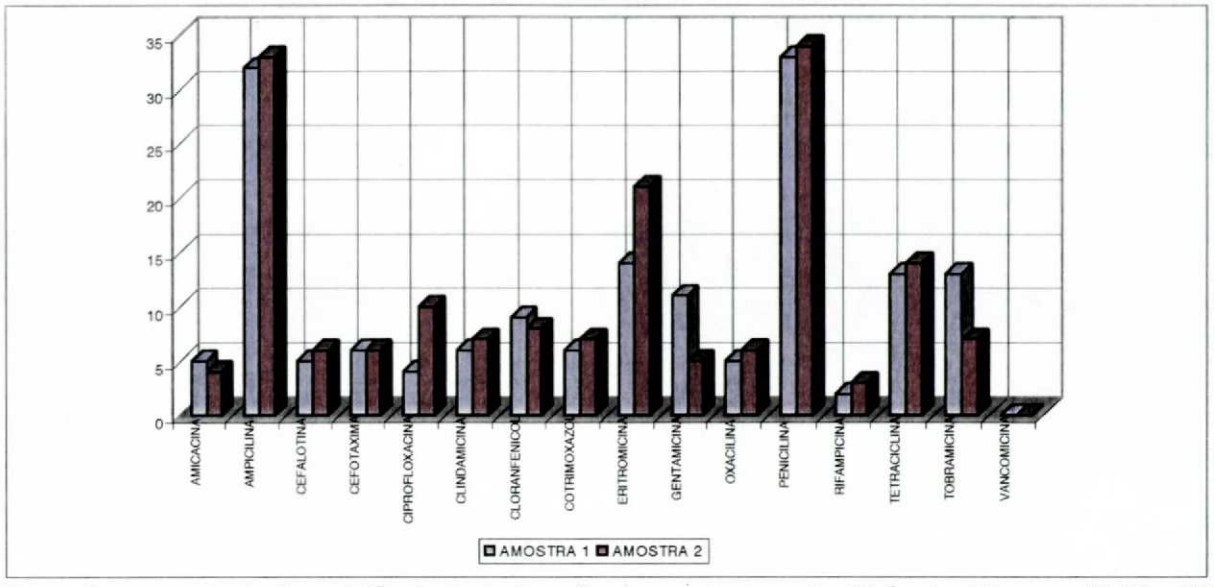
Nota - A hipótese da independência entre a positividade ou negatividade e o ano da coleta (1996 – 1999), foi testada através de um teste do x^2 = 10,44 que se mostrou significativo a 1%, ou seja, mostrando uma freqüência maior que a esperada dos duplos positivos e duplos negativos.

Dos cento e cinco profissionais pesquisados nas duas amostras 36 (34,2%) apresentaram culturas positivas para *Staphylococcus aureus* na amostra 1, e 34 (32,3%) na amostra 2. Tais percentuais foram testados através do teste Tukey (d.m.s. a 5% = 7,74) e não apresentaram diferenças significativas. As culturas submetidas a antibiograma mostraram resistência encontrada na tabela 9 e figura 5.

TABELA 9 - FREQÜÊNCIA DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS

ANTIBIÓTICO	AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
	N=36	arc sen $\sqrt{x}$	%	N=34	arc sen $\sqrt{x}$	%
AMICACINA	05	21,88	13,8	04	20,06	11,7
AMPICILINA	32	70,53	88,8	33	80,13	97,0
CEFALOTINA	05	21,88	13,8	06	24,84	17,6
CEFOTAXIMA	06	24,09	16,6	06	24,84	17,6
CIPROFLOXACINA	04	19,47	11,1	10	32,84	29,4
CLINDAMICINA	06	24,09	16,6	07	26,98	20,5
CLORANFENICOL	09	30,00	25,0	08	29,02	23,5
COTRIMOXAZOL	06	24,09	16,6	07	26,98	20,5
ERITROMICINA	14	38,58	38,8	21	51,80	61,7
GENTAMICINA	11	33,56	30,5	05	22,55	14,7
OXACILINA	05	21,88	13,8	06	24,84	17,6
PENICILINA	33	73,22	91,6	34	90,00	100,0
RIFAMPICINA	02	13,63	5,5	03	17,28	8,8
TETRACICLINA	13	36,94	36,1	14	39,92	41,1
TOBRAMICINA	13	36,94	36,1	07	26,98	20,5
VANCOMICINA	00	0,00	0,0	00	0,00	0,0

FIGURA 5 – FREQUÊNCIA DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS PESQUISADOS EM AMBAS AS AMOSTRAS



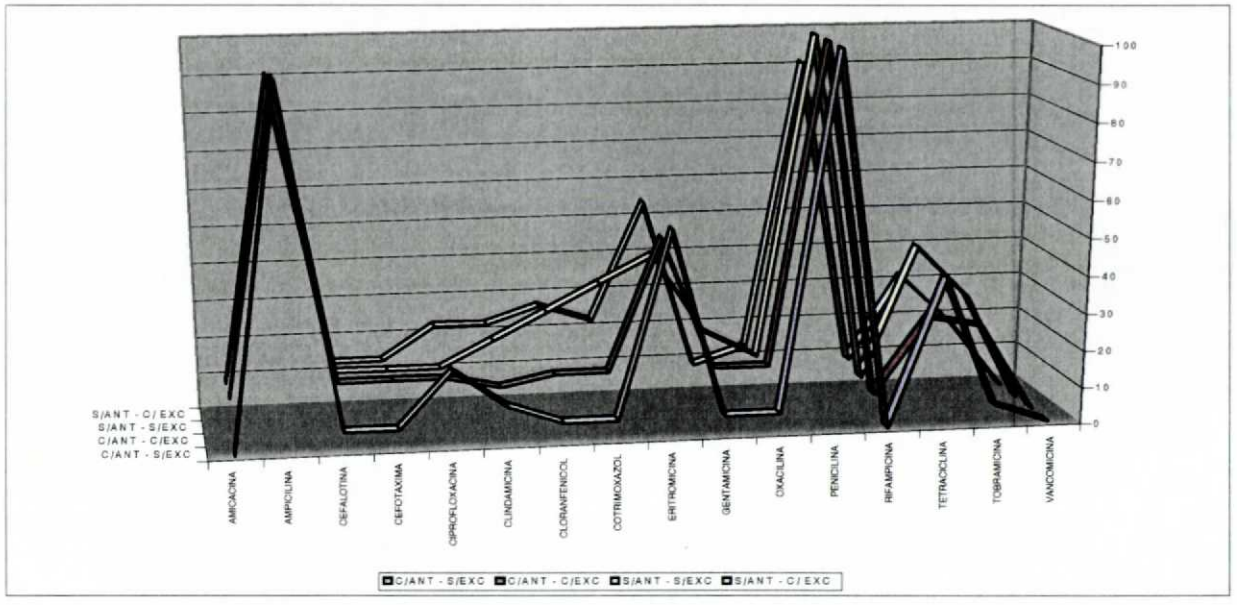
Nota - Os percentuais de resistência testados não demonstraram significância, (d.m.s.= 13,42 a 5%). Considere-se que a variação da resistência à ciprofloxacina está na limiar da significância.

Considerando a utilização de tratamento com antibiótico no período e a falta de exclusividade à SCMPG como possíveis fatores intercorrentes, a segunda amostra (N=90) foi subdividida em 4 subamostras: com uso de antibióticos e sem exclusividade (n=20), com uso de antibióticos e exclusividade à SCMPG(n=34), sem antibióticos e sem exclusividade(n=14) e sem antibióticos com exclusividade à SCMPG(n=22) (tabela 10 e figura 6).

TABELA 10 – FREQÜÊNCIA PERCENTUAL DAS RESISTÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA AMOSTRA 2 DISTRIBUÍDAS EM SUBAMOSTRAS PELA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO E EXCLUSIVIDADE DE TRABALHO À SCMPG

	C/ ANT S/ EXC	C/ ANT C/ EXC	S/ ANT S/ EXC	S/ ANT C/ EXC
ANTIBIÓTICOS	n=20	n=34	n=14	n=22
AMICACINA	0,00	11,76	14,29	9,09
AMPICILINA	95,00	94,12	85,71	90,91
CEFALOTINA	5,00	14,71	14,29	13,64
CEFOTAXIMA	5,00	14,71	14,29	13,64
CIPROFLOXACINA	20,00	14,71	14,25	22,73
CLINDAMICINA	10,00	11,76	21,43	22,73
CLORANFENICOL	5,00	14,71	28,57	27,27
COTRIMOXAZOL	5,00	14,71	35,71	22,73
ERITROMICINA	55,00	50,00	42,86	54,55
GENTAMICINA	5,00	14,71	21,43	9,09
OXACILINA	5,00	14,71	14,29	13,64
PENICILINA	100,00	100,00	100,00	90,91
RIFAMPICINA	0,00	5,88	7,14	9,09
TETRACICLINA	40,00	26,47	42,86	31,82
TOBRAMICINA	5,00	23,53	28,57	18,18
VANCOMICINA	0,00	0,00	0,00	0,00

FIGURA 6 – VARIAÇÃO DAS RESISTÊNCIAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA AMOSTRA 2 DISTRIBUÍDOS EM SUBAMOSTRAS PELA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS NO PERÍODO E EXCLUSIVIDADE DE TRABALHO À SCMPG



Os dados da tabela 10 foram transformados para arc.sen. raiz da percentagem e estudados através de análise de variância (ANOVA) que se mostra representado na tabela 11.

TABELA 11 – DADOS RELATIVOS UTILIZANDO O DELINEAMENTO "BLOCOS AO ACASO" E O ESQUEMA FATORIAL 2 X 2, COM 16 REPETIÇÕES

Dados percentuais, transformados para arco seno $\sqrt{\%}$

F.V.	G.L.	Q.M.	F.	
Antibióticos	15	1954,1958	51,08	**
Antibioticoterapia (A)	1	371,9283	9,72*	
Exclusividade (B)	1	24,7279	0,65	n.s.
A x B	1	337,1283	8,81*	
Erro	45	38, 2562		
Total	63			

c.v. = 21,32 %

onde:
F.V. = Fonte de Variação
G.L. = Graus de liberdade
Q.M. = Quadrado médio
F. = Teste de Snadecor
A = Presença ou não de antibioticoterapia
B = Exclusividade ou não dos profissionais
ERRO = Erro experimental
C.V. = Coeficiente de variação
n.s. = não significativo
* = significativo a 5%
** = Significativo a 1%

Observamos significância a 1% na resistência aos antibióticos, mostrando que há diferença entre eles, assim como entre aqueles que receberam antibioticoterapia quando comparado aos que não receberam, agora a 5%.

Embora não tenhamos diferenças significativas entre os profissionais exclusivos da SCMPG, comparativamente aos não exclusivos, foi observado uma interação significativa a 5% entre esses fatores "exclusividade e antibioticoterapia".

Assim, testamos as médias desses grupos através de um teste de Tukey que se encontra representado na tabela 12; verifica-se uma diferença significativa a 1% entre aqueles que receberam ou não antibioticoterapia mas não são exclusivos da SCMPG. Quando tal comparação foi feita entre os que receberam ou não antibioticoterapia mas são exclusivos da SCMPG, não encontramos diferenças significativas. Finalmente quando a comparação foi feita entre os exclusivos ou não da SCMPG, encontramos diferenças significativas a 5% se pertencem ao grupo que

recebeu antibioticoterapia, e não encontramos significância se forem do grupo que não recebeu antibioticoterapia.

TABELA 12 – REPRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS, RELATIVA AOS PERCENTUAIS TRANSFORMADOS DAS RESISTÊNCIAS DAS QUATRO SUBAMOSTRAS, COM AS RESPECTIVAS DIFERENÇAS DENTRO DE CADA GRUPO

		A_1	A_2		
		C/ ant.	S/ ant.	A1 – A2	
B_1	Outros	22,919	32,699	9,78	**
B_2	SCMPG	29,426	29,352	0,074	n.s.
	B1 – B2	6,507	3,347		
		*	n.s.		

Nota: Com o propósito de se investigar melhor as médias relativas aos diferentes antibióticos, completamos a ANOVA com um teste de Tukey que se encontra representado na tabela 13

O valor da d.m.s. calculado é = 5,9281 a 5% *
= 6,6525 a 1% **

TABELA 13 – RELAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS COM AS RESPECTIVAS MÉDIAS TRANSFORMADAS, DISPOSTAS EM ORDEM DECRESCENTE

Antibióticos	média transformada	representação de significância				
penicilina	85,613	A				
Ampicilina	73,322	A				
Eritromicina	45,344		B			
Tetraciclina	40,784		B	C		
Cotrimoxazol	25,161			C	D	
Ciprofloxacina	24,943			C	D	
Tobramicina	24,872				D	
Cloranfenicol	24,816				D	
Clindamicina	23,635				D	
Gentamicina	20,149				D	
Cefalotina	19,840				D	
Cefotaxima	19,840				D	
Oxacilina	19,832				D	
Amicacina	14,495				D	E
Rifampicina	11,770				D	E
Vancomicina	0,000					E

As letras iguais identificam antibióticos, cujos percentuais de resistência não apresentam diferença significativa. Assim, por exemplo, antibióticos, penicilina e ampicilina, são idênticos mas diferentes da eritromicina, que, por sua vez, é

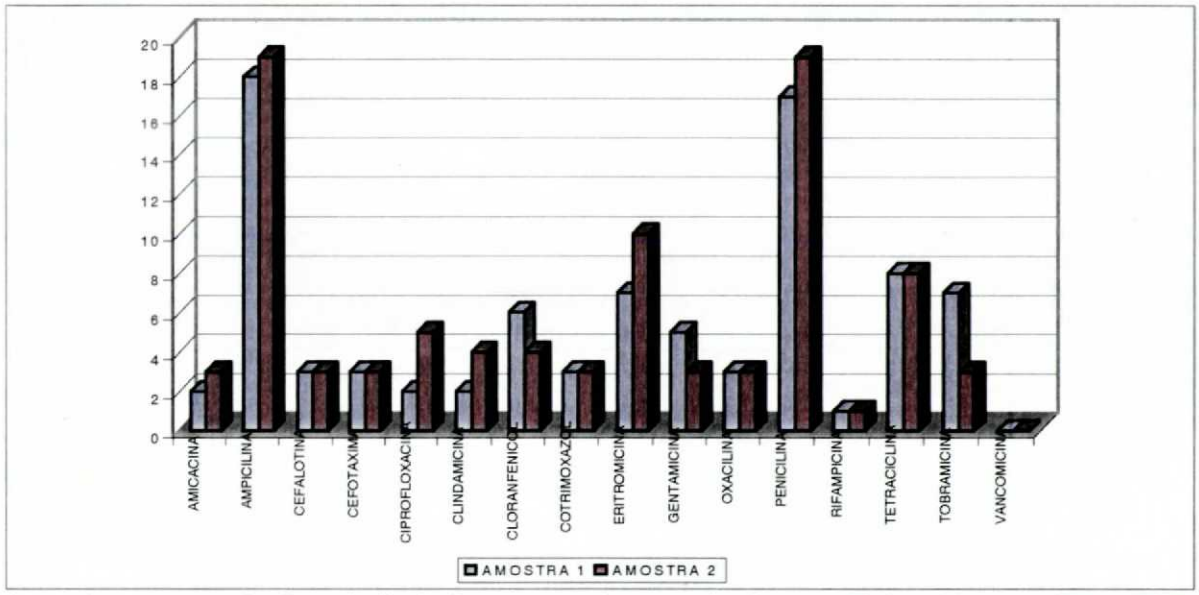
semelhante à tetraciclina, a qual é semelhante ao cotrimoxazol mas diferente da ampicilina, e assim por diante.

Dezenove dos 105 profissionais pesquisados nas duas amostras apresentaram culturas positivas em ambas as ocasiões, que, submetidas a antibiograma, resultaram a tabela 14 e figura 7.

TABELA 14 – RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS

ANTIBIÓTICO	AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
	N=19	arc sen $\sqrt{x}$	%	N=19	arc sen $\sqrt{x}$	%
AMICACINA	02	18,93	10,5	03	23,41	15,7
AMPICILINA	18	76,74	94,7	19	90,00	100,0
CEFALOTINA	03	23,41	15,7	03	23,41	15,7
CEFOTAXIMA	03	23,41	15,7	03	23,41	15,7
CIPROFLOXACINA	02	18,93	10,5	05	30,86	26,3
CLINDAMICINA	02	18,93	10,5	04	27,31	21,0
CLORANFENICOL	06	34,19	31,5	04	27,31	21,0
COTRIMOXAZOL	03	23,41	15,7	03	23,41	15,7
ERITROMICINA	07	37,37	36,8	10	46,51	52,6
GENTAMICINA	05	30,86	26,3	03	23,41	15,7
OXACILINA	03	23,41	15,7	03	23,41	15,7
PENICILINA	17	71,07	89,4	19	90,00	100,0
RIFAMPICINA	01	13,26	5,2	01	13,26	5,2
TETRACICLINA	08	40,66	42,1	08	40,46	42,1
TOBRAMICINA	07	37,37	36,8	03	23,41	15,7
VANCOMICINA	00	0,00	0,0	00	0,00	0,0

FIGURA 7 – RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS



Nota - Os percentuais de resistência foram testados através do teste Tukey (d.m.s. a 5% = 18,21) e encontramos diferença significativa em relação à penicilina.

As culturas dos 19 profissionais, positivas para *Staphylococcus aureus* nas duas amostras, foram submetidas à fagotipagem pelo Laboratório de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, à procura de uma identidade entre si. (tabela 15).

TABELA 15 – COMPARAÇÃO ATRAVÉS DE FAGOTIPAGEM DE CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ENCONTRADA EM PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM AMBAS AS AMOSTRAS

NÚMERO	FAGÓTIPO 1996	FAGÓTIPO 1999	RELAÇÃO
01	I III FE	III FE	ALTAMENTE RELAC.
15	I III FE NC	I	NÃO RELACIONADO
29	II	I	NÃO RELACIONADO
38	I III FE	NHL	NÃO RELACIONADO
53	III	I	NÃO RELACIONADO
90	III FE	I	NÃO RELACIONADO
91	III	NHL	NÃO RELACIONADO
118	I III FE	I FE	NÃO RELACIONADO
121	NHL	I	NÃO RELACIONADO
135	II	II	ALTAMENTE RELAC.
173	FE	FE	NÃO RELACIONADO
179	NHL	NHL	PROVAVELM.RELAC.
184	NC FE	I	NÃO RELACIONADO
189	NHL	I	NÃO RELACIONADO
193	I	I	ALTAMENTE RELAC.
215	NHL	I	NÃO RELACIONADO
232	NHL	NHL	PROVAVELM.RELAC.
260	II	NHL	NÃO RELACIONADO
NAP	III V	III	ALTAMENTE RELAC.

Nota - Seis profissionais da saúde apresentaram à fagotipagem em ambas as amostras padrões de lise alta e provavelmente relacionados configurando portadores persistentes da mesma bactéria ou dela originada.

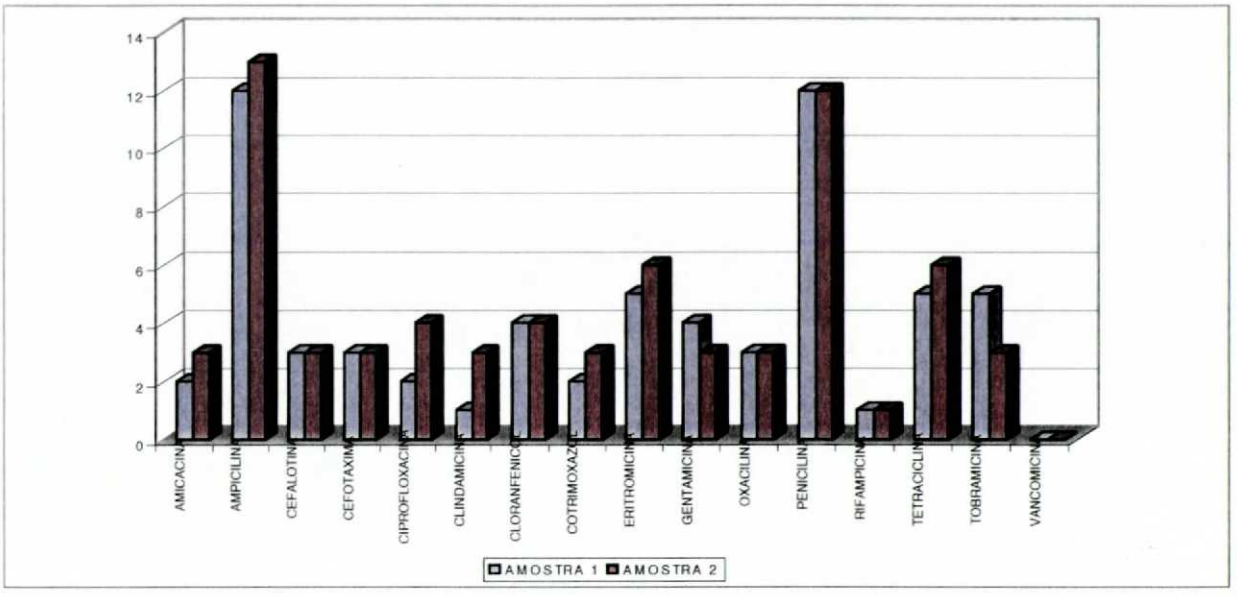
As cepas de 1999 isoladas dos profissionais 15, 29, 53 e 193, e a cepa do profissional 90 guardam estreita relação, assim como as dos profissionais 121, 184 e 189 estão relacionadas entre si. Já as cepas restantes apresentam pouca ou nenhuma relação. A maioria das cepas mostrou pertencer ao grupo fágico I.

Treze profissionais positivos em ambas as amostras, colonizados por bactérias de diferentes fagótipos apresentaram variação de resistência encontrada na tabela 16 e figura 8.

TABELA 16 - RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE DIFERENTES FAGÓTIPOS DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS

ANTIBIÓTICO	AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
	N=13	arc sen $\sqrt{x}$	%	N=13	arc sen $\sqrt{x}$	%
AMICACINA	02	23,09	15,3	03	28,71	23,0
AMPICILINA	12	73,90	92,3	13	90,00	100,0
CEFALOTINA	03	28,71	23,0	03	28,71	23,0
CEFOTAXIMA	03	28,71	23,0	03	28,71	23,0
CIPROFLOXACINA	02	23,09	15,3	04	33,69	30,7
CLINDAMICINA	01	16,10	7,6	03	28,71	23,0
CLORANFENICOL	04	33,69	30,7	04	33,69	30,7
COTRIMOXAZOL	02	23,09	15,3	03	28,71	23,0
ERITROMICINA	05	38,33	38,4	06	42,79	46,1
GENTAMICINA	04	33,69	30,7	03	28,71	23,0
OXACILINA	03	28,71	23,0	03	28,71	23,0
PENICILINA	13	73,90	100,0	13	73,90	100,0
RIFAMPICINA	01	16,10	7,6	01	16,10	7,6
TETRACICLINA	05	38,33	38,4	06	42,79	46,1
TOBRAMICINA	05	38,33	38,4	03	28,71	23,0
VANCOMICINA	00	0,00	0,0	00	0,00	0,0

FIGURA 8 – RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE DIFERENTES FAGÓTIPOS DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS



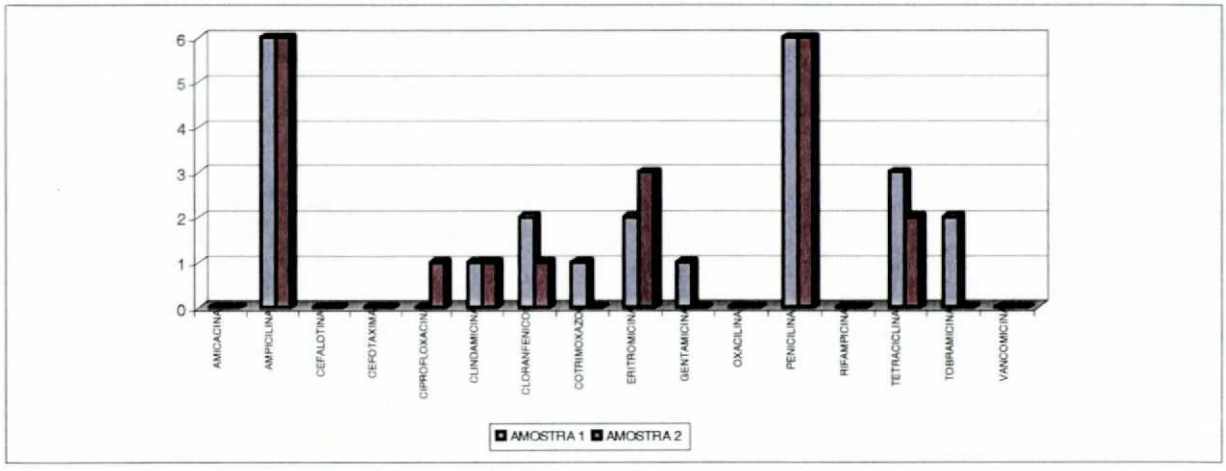
Nota - Os percentuais de resistência foram testados através do teste Tukey (d.m.s. a 5% = 22,01) e não encontramos diferença significativa.

Os seis portadores persistentes da mesma bactéria apresentaram ao antibiograma a variação de resistência encontrada na tabela 17 e figura 9.

TABELA 17 - RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE MESMO FAGÓTIPO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS

ANTIBIÓTICO	AMOSTRA 1		AMOSTRA 2	
	N=6	%	N=6	%
AMICACINA	00	0,0	00	0,0
AMPICILINA	06	100,0	06	100,0
CEFALOTINA	00	0,0	00	0,0
CEFOTAXIMA	00	0,0	00	0,0
CIPROFLOXACINA	00	0,0	01	16,6
CLINDAMICINA	01	16,6	01	16,6
CLORANFENICOL	02	33,3	01	16,6
COTRIMOXAZOL	01	16,6	00	0,0
ERITROMICINA	02	33,3	03	50,0
GENTAMICINA	01	16,6	00	0,0
OXACILINA	00	0,0	00	0,0
PENICILINA	06	100,0	06	100,0
RIFAMPICINA	00	0,0	00	0,0
TETRACICLINA	03	50,0	02	33,3
TOBRAMICINA	02	33,3	00	0,0
VANCOMICINA	00	0,0	00	0,0

FIGURA 9 – RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE MESMO FAGÓTIPO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE COM CULTURAS POSITIVAS EM AMBAS AS AMOSTRAS



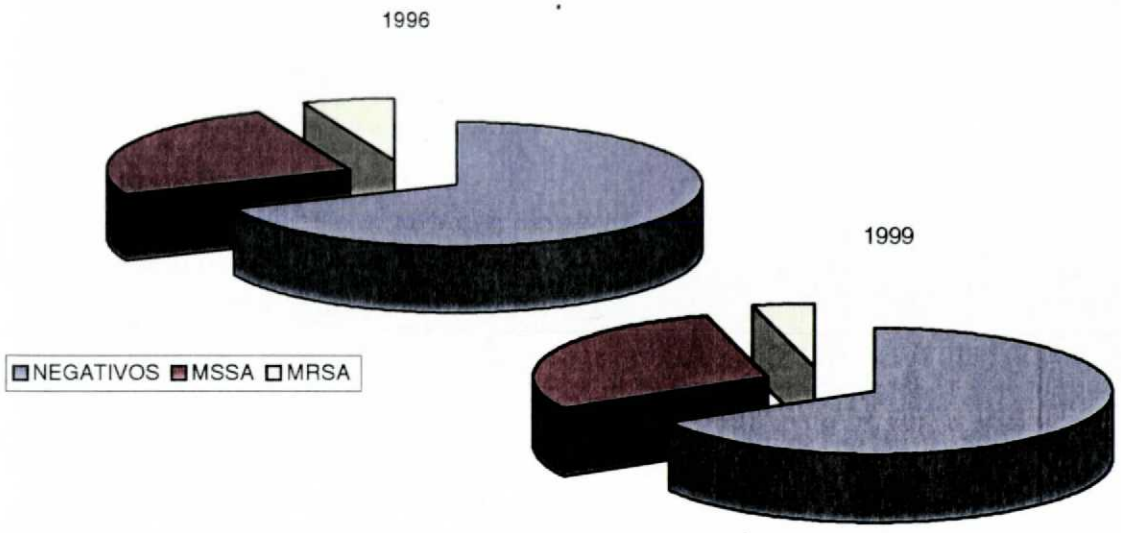
Nota - A amostra de pequeno tamanho não foi testada estatisticamente.

Doze culturas (6% do total e 19% das positivas) da primeira amostra e 11 (4% do total e 12,2% das positivas) da segunda apresentaram resistência à oxacilina configurando um grupo de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes MRSA (tabela 18 e Figura 10).

TABELA 18 – FREQÜÊNCIA DE MRSA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS

	AMOSTRAS		POSITIVAS		MRSA		arc.sen.
1996	200	100%	63	31,5%	12	6%	14,18
1999	270	100%	90	33,3%	11	4%	11,64

FIGURA 10 – FREQÜÊNCIA DE MRSA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS



Nota - As percentagens comparadas (d.m.s.=5,23 a 5%) não apresentaram diferenças significativas.

Dos 12 profissionais colonizados por MRSA na amostra 1, sete não trabalham, atualmente, no hospital; 2 estão colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensíveis (MSSA); 2 apresentaram culturas negativas e 1 persistia com colonização por MRSA.

Dos 11 profissionais da amostra 2, cinco são novos funcionários admitidos durante o estudo; 3 estavam negativos na primeira amostra; 2 eram colonizados por MSSA e apenas 1 profissional comum às duas amostras estava colonizado por MRSA, estes porém, de fagótipos diferentes.

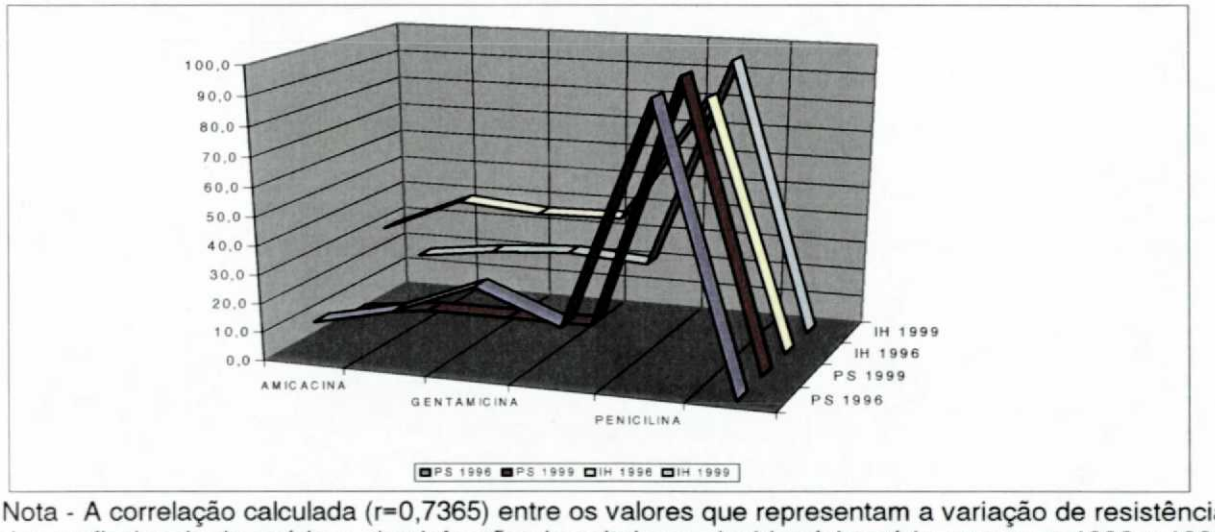
Infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa dos anos 1996 e 1999 mostraram a variação de resistência da tabela 19 e figura 11.

A variação de resistência de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal de profissionais da saúde, foi comparada, com a variação da resistência das infecções hospitalares da SCMPG devidas à bactéria, no mesmo período. A padronização do antibiograma hospitalar permitiu que se comparassem apenas alguns antibióticos mais utilizados no tratamento das infecções (tabela 19 figura 11).

TABELA 19 – VARIAÇÃO DE RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DEVIDAS À BACTÉRIA NO MESMO PERÍODO

	PROFISSIONAIS DA SAÚDE			INFECÇÕES HOSPITALARES		
ANTIBIÓTICOS	1996	1999	var.%	1996	1999	var.%
AMICACINA	12,7	8,8	3,9	33,3	16,6	16,7
CEFALOTINA	19,0	12,2	6,8	45,1	20,3	24,8
GENTAMICINA	30,1	12,2	17,9	42,8	22,2	20,6
OXACILINA	19,0	12,2	6,8	43,3	20,3	23,0
PENICILINA	95,2	97,7	-2,5	86,6	95,1	-8,5
VANCOMICINA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

FIGURA 11 – VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DEVIDAS À BACTÉRIA NO MESMO PERÍODO



Nota - A correlação calculada (r=0,7365) entre os valores que representam a variação de resistência, dos profissionais da saúde e das infecções hospitalares, devidas à bactéria, nos anos 1996 e 1999, mostrou-se significativa a 1%.

Onze culturas positivas para *Staphylococcus aureus* , oriundas de infecções hospitalares, ocorridas nos meses de dezembro de 1999 e janeiro de 2000, bem como dezessete culturas dos profissionais da saúde epidemiologicamente relacionados no mesmo período e pertencentes à amostra 2 foram submetidas à eletroforese de DNA cromossômico em campo pulsado (PFGE).

Foram obtidos 25 perfis PFGE diferentes para as 28 cepas recebidas. Tais perfis são apresentados na figura 12. Na figura 13 estão representados os seus padrões de bandas.

FIGURA 12 - PERFIS PFGE OBTIDOS PARA AS 28 AMOSTRAS DE *S. AUREUS*

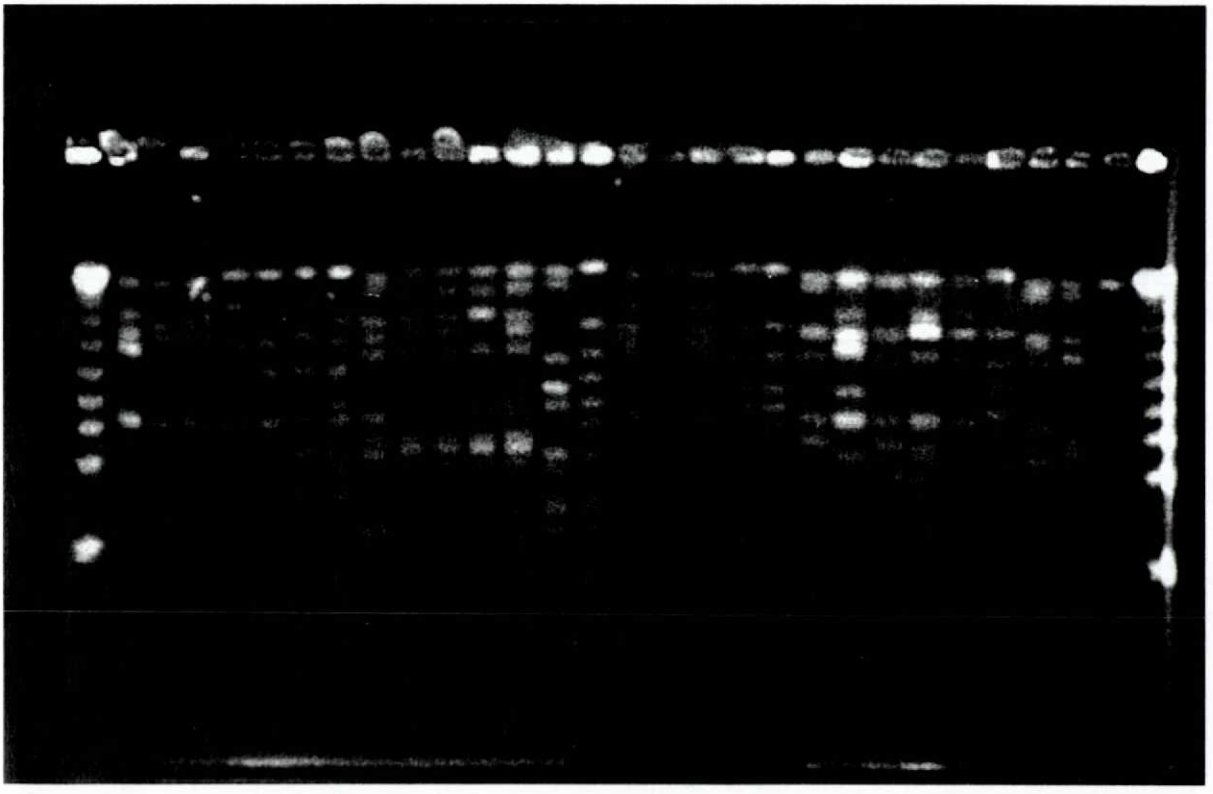
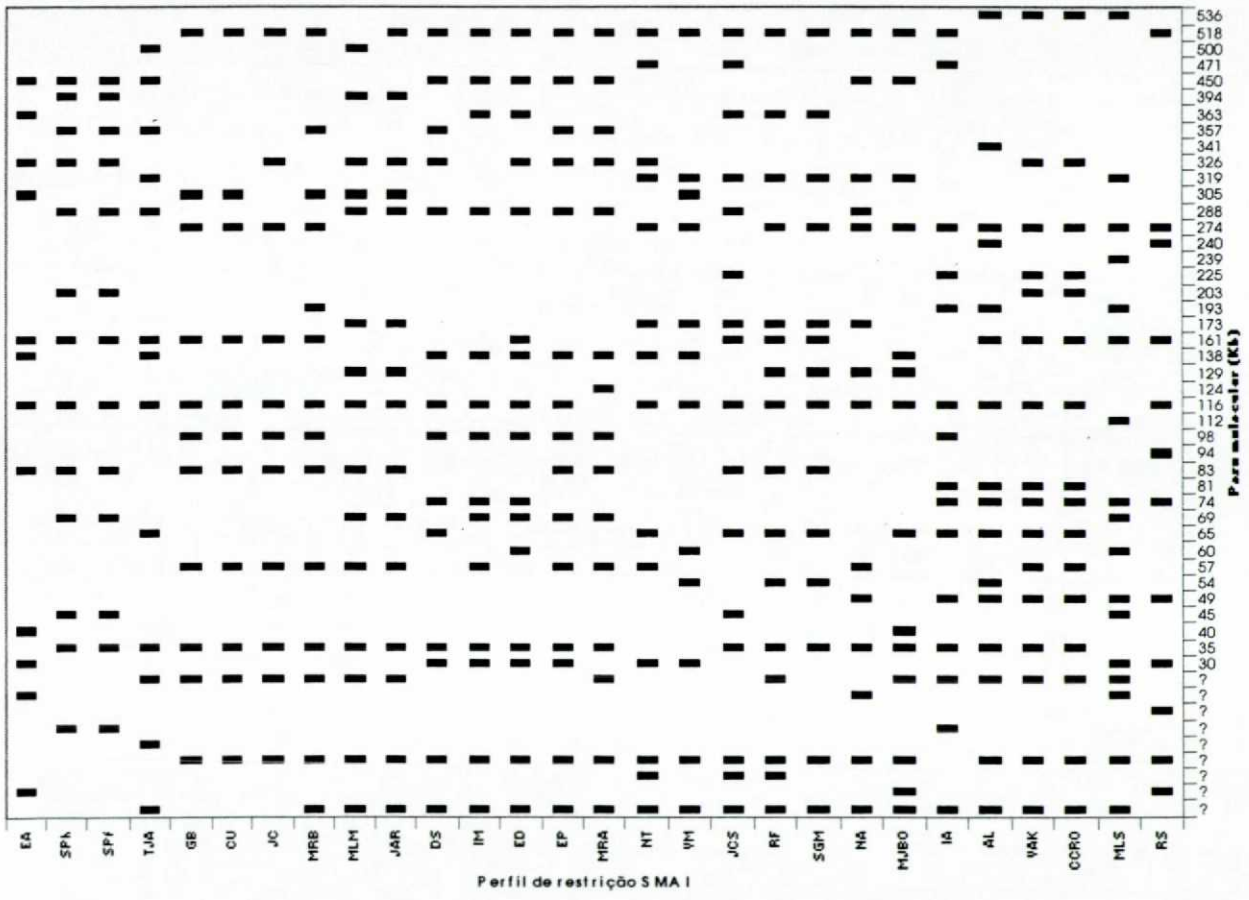


FIGURA 13 - REPRESENTAÇÃO DOS PADRÕES DE BANDAS, OBTIDOS PELO MÉTODO PFGE PARA AS 28 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



Foram obtidos perfis PFGE idênticos para as cepas dos pares : SP1 - SP2 (dois sítios do mesmo paciente); e profissionais de saúde GB - CU e VA - CCBO.

Constatou-se possível a relação entre as cepas isoladas do paciente MRB e do profissional da saúde JC, porém elas não apresentaram semelhança com as cepas isoladas de outros pacientes. Para a cepa isolada do paciente DS foi verificada possível relação com a do profissional da saúde IM, mas não se verificou relação entre estas duas cepas com as isoladas de outros pacientes. Ao antibiograma os dois conjuntos profissional de saúde – paciente, relacionados na PFGE, apresentaram o mesmo padrão de resistência (tabela 20).

TABELA 20 – PADRÃO DE RESISTÊNCIA ENCONTRADO NO ANTIBIOGRAMA DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE E PACIENTES RELACIONADOS À PFGE

	PROF-JC	PAC-MRB	PROF-IM	PAC-DS
DATA	10/12/99	28/12/99	17/12/99	29/01/00
PENICILINA	**S**	**S**	**R**	**R**
OXACILINA	**S**	**S**	**R**	**R**
ERITROMICINA	**S**	**S**	**R**	**R**
CEFALOTINA	**S**	**S**	**R**	**R**
COTRIMOXAZOL	**S**	**S**	**R**	**R**
CLINDAMICINA	**S**	**S**	**R**	**R**
VANCOMICINA	**S**	**S**	**S**	**S**

Com relação às cepas isoladas dos profissionais de saúde também foram observadas algumas relacionadas entre si. A cepa isolada dos profissionais de saúde GB e CU apresentaram perfis PFGE idênticos. A cepa isolada de JC apresentou somente 2 bandas de diferença em relação àquelas e 5 bandas de diferença em relação à cepa isolada do paciente MRB. As cepas isoladas dos profissionais GB, CU e JC não apresentaram semelhança com as isoladas de outros profissionais da saúde.

Verificou-se que as cepas isoladas dos profissionais da saúde IM e ED são possivelmente relacionadas, pois houve diferença de 4 bandas entre elas. As cepas

não apresentaram relação com as isoladas de outros profissionais de saúde.

Os perfis PFGE obtidos para as cepas isoladas dos profissionais de saúde EP e MRA diferiram em 4 bandas, consideradas, possivelmente, relacionadas. Entretanto, estas cepas não apresentaram semelhança com as isoladas de outros profissionais de saúde ou de pacientes.

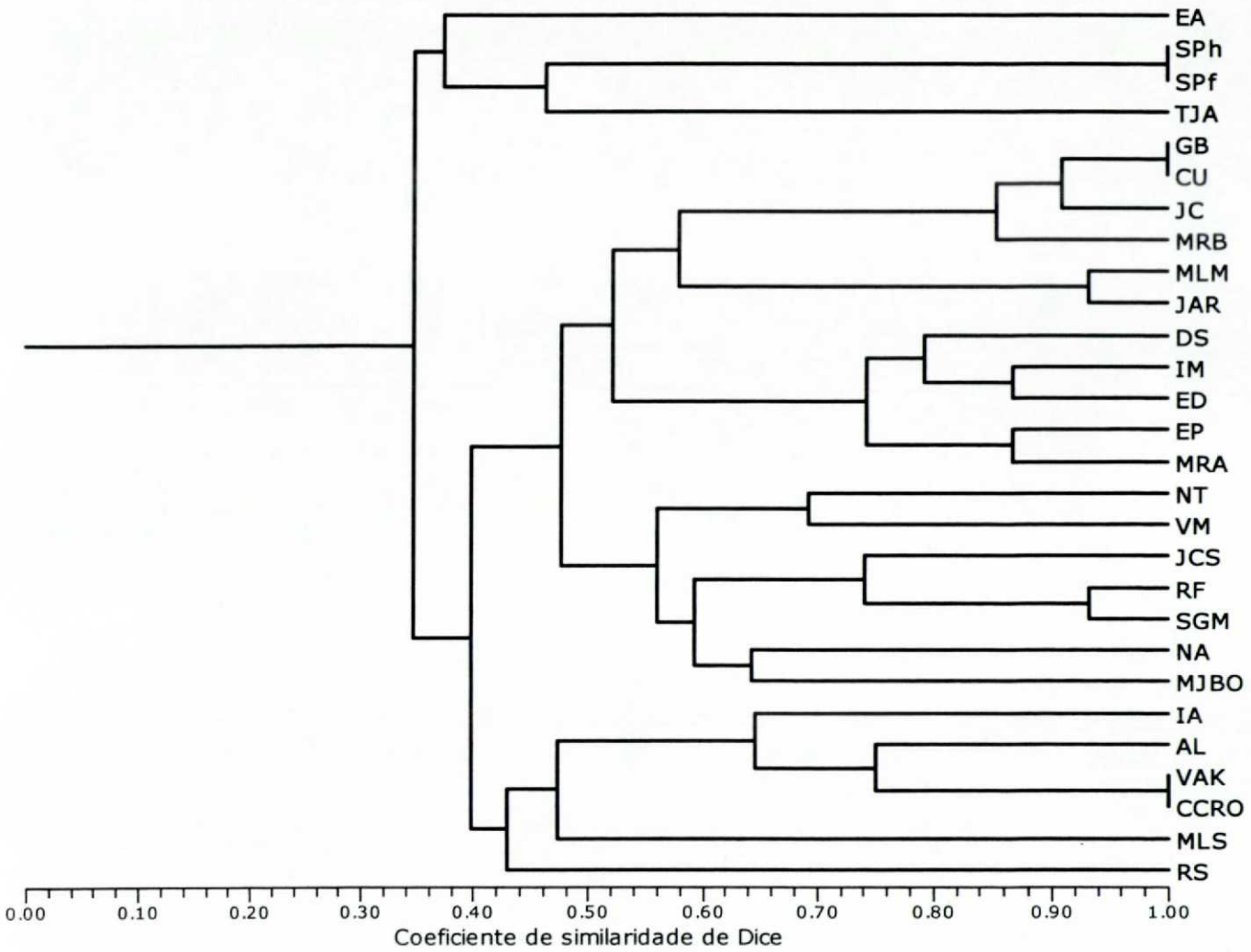
As cepas isoladas dos profissionais RMF e SGM apresentaram duas bandas de diferença entre os perfis PFGE, mas, também, não apresentaram semelhança com as isoladas de outros profissionais da saúde ou de pacientes.

As cepas isoladas dos profissionais VA e CCBO foram idênticas quanto aos perfis PFGE, mas não apresentaram semelhança com cepas isoladas dos pacientes por eles tratados, nem de outros pacientes ou profissionais da saúde.

Entre as cepas de pacientes foi verificada similaridade apenas entre as isoladas de MLM e JAR, as quais apresentaram duas bandas de diferença entre seus perfis PFGE, e não apresentaram semelhança com as isoladas de outros pacientes ou profissionais da saúde.

Utilizou-se o aplicativo NTSYSpc versão 2.0 (Exeter Software, USA) para construir um dendograma dos perfis PFGE baseado na análise de 'clusters' UPGMA ('*Unweighted Pair Group Method using Arithmetic Average*') com coeficiente de similaridade de Dice (figura 14).

FIGURA 14 - DENDOGRAMA BASEADO NA ANÁLISE DE *'CLUSTERS'* UPGMA DOS PERFIS PFGE OBTIDOS PARA AS 28 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*



5 DISCUSSÃO

A emergência de *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina representa o fato mais importante de resistência, desde o aparecimento dos antibióticos. Um agente bacteriano comum, virulento e altamente transmissível, sem uma terapêutica efetiva conhecida, faz o tratamento das doenças infecciosas retornarem ao que eram 60 anos atrás. A habilidade que *Staphylococcus aureus* tem de adquirir genes da síndrome do choque tóxico causa mais preocupações (EDMOND et al. 1996).

Resistência, definida como habilidade de determinado microorganismo para neutralizar certa droga, que interfere nas suas funções de crescimento, está associada a um aumento na severidade da doença, na duração e na estada do paciente, seqüelas a longo prazo, alta mortalidade e aumento nos custos de tratamento, incluindo a necessidade de drogas alternativas (COHEN et al. 1997).

Antibióticos, recursos importantes, devem ser preservados para o futuro. O uso apropriado deles pode atrasar ou prevenir a emergência e disseminação de bactérias resistentes mantendo vida útil (ISTÚRIZ et al. 2000).

Nos últimos 25 anos, nos Estados Unidos, os CDCs tem recebido informações de mais de 270 instituições pela metodologia NNISS. A Taxa de IH tem permanecido estável em torno de 5 a 6 infecções em cada 100 admissões. Devido à tendência atual de abreviar a estada dos pacientes nos hospitais, as taxas de infecção por 1000 pacientes/dia aumentaram 36% de 7,2 em 1975, para 9,8 em 1995. Estimou-se que as IH em 1995 tiveram um custo de 4,5 bilhões de dólares e foram responsáveis por 88 000 mortes, uma a cada 6 minutos. A contribuição do aumento da resistência com a mortalidade é difícil de avaliar, mas as evidências mostram que a resistência contribui com as mortes hospitalares (WEISNTEIN, 1998).

O nicho ecológico de MSSA e MRSA é a cavidade nasal. Muitos autores realizaram culturas em múltiplas localizações como mãos, virilhas, axilas e região perineal, entretanto a cavidade nasal mostrou uma sensibilidade de 93% para

detectar a colonização. O valor preditivo negativo de cultura da cavidade nasal é de 95%. Quando se realiza cultura da cavidade nasal e de alguma lesão, a sensibilidade chega a 100% (SANFORD et al.1994).

Profissionais da saúde, portadores nasais, representam uma importante reserva de *Staphylococcus aureus*. Aproximadamente 25% de todos os profissionais da saúde são portadores estáveis, 30 a 50% deles possuem a bactéria também nas mãos (WENZEL, 1994).

5.1 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA SCMPG

A pesquisa de *Staphylococcus aureus* na cavidade nasal de profissionais da saúde da SCMPG, realizada em 1996, mostrou 31,5% de culturas positivas, contra 33,3% de outra realizada em 1999; na média de várias publicações como 33,1% de MAXWELL et al. (1969); 38,2% de SANTOS (1977); 38,1% de BEDENDO (1988); 20 a 40% em vários estudos, GOLDMANN (1992); 25% de WENZEL (1994) e 32,5% de PAN et al. (2000).

O Departamento de Cirurgia *do Salt Lake Veterans Administration Hospital* na *University of Utah* realizou pesquisa de *Staphylococcus aureus* na cavidade nasal de profissionais da saúde, que trabalhavam em Centro Cirúrgico. As culturas foram realizadas a cada 2 semanas, entre abril de 1962 e junho de 1968. Aproximadamente 2 500 culturas de 127 pessoas pertencentes aos grupos permanente e transitório do departamento. O número de culturas por pessoa variou de 12 a 101 com média de 74. Quarenta e dois (33,1%) eram portadores, dos quais 23 persistentes (culturas positivas em mais de 80%) e 19 intermitentes (culturas positivas entre 45 e 80%); trinta e um (22,4%) eram portadores esporádicos (culturas positivas entre 10 e 45%) e 54 não-portadores (42,5%) nunca tiveram culturas positivas. Dos portadores persistentes ou intermitentes, 22 mostraram apenas um fagótipo, 10 dois fagótipos; 5 três e 5 de 4 a 11 diferentes fagótipos. Vinte e três

profissionais, pertencentes ao grupo permanente, foram acompanhados por períodos de 4 a 5 anos (MAXWELL et al. 1969).

SANFORD et al. 1994, referem que a colonização por MRSA é longa e estimada em média, em 40 meses.

Vários foram trabalhos, publicados na década de sessenta, como o de JARVIS et al. (1961) e de WILLIAMS et al. (1967), mostraram a persistência de *Staphylococcus aureus,* de mesmo fagótipo, após tentativas de descolonização com as drogas disponíveis na época.

A variação da resistência da bactéria, na cavidade nasal destes profissionais, no período aproximado de 46 meses mostrou: aumento não-significativo para ampicilina, ciprofloxacina, eritromicina, penicilina, rifampicina e tetraciclina. Mostrou, sim, diminuição não-significativa para amicacina, cefalotina, cefotaxima, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol e oxacilina. Apresentou ainda dimininuição significativa da resistência à gentamicina e à tobramicina, e,estabilidade na resistência à vancomicina, não se identificando portador resistente à droga em nenhuma das amostras.

Nota-se nos dados supracitados uma certa estabilidade na resistência aos antibióticos mais utilizados no tratamento à bactéria, como são oxacilina, cefalotina, clindamicina, cotrimoxazol, vancomicina e, ainda, cloranfenicol e amicacina, bem como uma diminuição da resistência à gentamicina e tobramicina. Verificou-se uma tendência de aumento na resistência à ciprofloxacina e à rifampicina. Os níveis de resistência à ampicilina, eritromicina, penicilina e tetraciclina fizeram com que estas drogas deixassem de ser utilizadas na sua terapêutica em nosso meio.

É bem conhecido que o uso excessivo de antibióticos promove o desenvolvimento de resistência bacteriana. O que se discute no momento é se a diminuição no uso de determinado antibiótico é acompanhada de redução na resistência, questão que, segundo TAMBYAH et al, 2000, não-respondida até

então de maneira convincente. O padrão da resistência bacteriana do *Nat'l University Hospital - Cingapura* tem seguido uma direção paralela ao uso dos antimicrobianos. Suas publicações mostram que o aumento no uso de fluoroquinolonas e cefalosporinas, dirige o aumento da resistência para tais drogas, enquanto o aumento da suscetibilidade de importantes patógenos hospitalares, aos aminoglicosídeos, em resposta à diminuição do uso nos últimos anos, tem dado a oportunidade de retornar-se aos antigos antibióticos, que cederam espaço ao aparecimento de drogas menos tóxicas e de amplo espectro.

CERCENADO et al. publicaram em 1997 um Estudo Nacional, realizado em todas as regiões da Espanha. Isolou-se *Staphylococcus aureus* em um dia, em 74 hospitais (1986), 68 hospitais (1991), 113 hospitais (1994) e 107 hospitais (1996) mostrando a seguinte evolução: resistência à penicilina manteve-se em torno de 95%; quanto à oxacilina sofreu um aumento passando de 1,5% (1986) a 17,9% (1996), variação semelhante à apresentada por todos os beta-lactâmicos; eritromicina, clindamicina e gentamicina que tiveram trajetória ascendente nos três primeiros estudos, estabilizaram-se em 1996. A sensibilidade à vancomicina foi uniforme em todos os estudos. O aumento maior e mais significativo foi verificado com a ciprofloxacina que passou de 0,6% em 1986 para próximo de 20% nos estudos de 1994 e 1996. Níveis baixos de resistência foram vistos em todos os estudos com rifampicina, cloranfenicol e cotrimoxazol, este não testado nos dois primeiros estudos.

Não se encontram trabalhos recentes a respeito da evolução da resistência de *Staphylococcus aureus* em profissionais da saúde portadores. Procurou-se estabelecer um comparativo do grau de resistência das culturas dos profissionais da saúde da SCMPG com outras publicações referentes a portadores CASTRO et al. (1986), BEDENDO (1988), (tabela 21), são publicações antigas com resistências da época; e a pacientes (HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR (1999) e PROJETO DE RESISTÊNCIA BRASIL (2000), (tabela 22), que, embora sejam atuais, representam estados infecciosos e não de portadores.

TABELA 21 - RESISTÊNCIA COMPARATIVA DE STHAPHYLOCOCCUS AUREUS EM PROFISSIONAIS DA SAÚDE EM DIFERENTES ÉPOCAS.

	BUSATO 1996	BUSATO 1999	CASTRO 1986	BEDENDO 1988
AMICACINA	12,7	08,8	11,8	06,3
AMPICILINA	90,4	92,2	86,3	- - -
CEFALOTINA	19,0	12,2	09,8	19,6
CEFOTAXIMA	19,0	12,2	13,7	- - -
CLINDAMICINA	22,2	15,5	- - -	09,8
CIPROFLOXACINA	12,7	17,7	- - -	- - -
CLORANFENICOL	28,5	17,7	- - -	17,1
COTRIMOXAZOL	23,8	14,4	04,0	03,9
ERITROMICINA	44,8	52,2	51,0	26,9
GENTAMICINA	30,1	12,2	07,8	18,6
OXACILINA	19,0	12,2	09,8	19,6
PENICILINA	95,2	97,7	92,2	90,1
RIFAMPICINA	06,3	06,6	- - -	- - -
TETRACICLINA	31,7	33,3	43,1	28,4
TOBRAMICINA	38,0	20,0	07,8	- - -
VANCOMICINA	00,0	00,0	00,0	00,0
TOTAL (N = AMOSTRA)	63	90	51	204

Embora as resistências comparadas, apresentem uma diferença de 10 anos, notamos que exceção feita ao cotrimoxazol e a tobramicina os índices são muito semelhantes.

TABELA 22 - RESISTÊNCIA COMPARATIVA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS DE CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE DA SCMPG COM A DE INFECÇÕES DO HC-UFPR E COM O PROJETO RESISTÊNCIA BRASIL

	BUSATO 1999 portadores	HC-UFPR 1999 pacientes	P R B 2000 pacientes
AMICACINA	08,8	- - -	- - -
AMPICILINA	92,2	92,0	96,0
CEFALOTINA	12,2	36,0	40,0
CEFOTAXIMA	12,2	36,0	- - -
CIPROFLOXACINA	17,7	30,0	34,0
CLINDAMICINA	15,5	35,0	35,0
CLORANFENICOL	17,7	- - -	- - -
COTRIMOXAZOL	14,4	26,0	35,0
ERITROMICINA	52,2	49,0	45,0
GENTAMICINA	12,2	36,0	31,0
OXACILINA	12,2	36,0	39,0
PENICILINA	97,7	92,0	94,0
RIFAMPICINA	06,6	06,0	- - -
TETRACICLINA	33,3	39,0	33,0
TOBRAMICINA	20,0	- - -	- - -
VANCOMICINA	00,0	00,0	00,0

Quando se compara a resistência de *Staphylococcus aureus* dos profissionais da saúde com a da bactéria que causa infecção, encontra-se na última uma resistência habitualmente maior. Justifica-se pelo fato de que a pesquisa em pacientes inclui cepas selecionadas, muitas vezes, pela utilização de vários antibióticos.

A maioria dos estudos mostram significante redução na resistência à gentamicina nos períodos em que o uso dela é reduzido, como também o retorno da resistência, quando se aumenta o consumo. Estudos cuidadosos devem ser

conduzidos com o fim de determinar a conseqüência de cada tipo de intervenção (McGOWAN et al. 1996).

As cefalosporinas, pela sua eficácia e segurança muito utilizadas, estão associadas a emergência de espécies resistentes como as de *Staphylococcus aureus* multirresistentes, da mesma forma a ciprofloxacina e outras fluoroquinolonas que o fazem de maneira muito mais rápida.

A resistência encontrada em nossas amostras, quando comparadas à resistência de *Staphylococcus aureus* em outros hospitais, mostra uma tendência comum; o aumento em relação à ciprofloxacina e a estabilização e diminuição da resistência em relação aos aminoglicosídeos, especialmente, à gentamicina.

Bactérias coletadas entre 1914 e 1950, pertencentes à coleção de Murray, foram testadas e mostraram total sensibilidade aos antibióticos. Nenhuma das cepas foi resistente inclusive às sulfonamidas introduzidas na década de trinta (HAWKEY, 1998).

McGOVAN, em 1983, refere-se a algumas evidências associadas ao uso de antimicrobianos e o aparecimento de bactérias resistentes em ambiente hospitalar: 1 - a resistência bacteriana é mais freqüente em cepas que causam infecção hospitalar do que nos casos adquiridos da comunidade; 2 - pacientes com cepas resistentes com maior freqüência receberam antibioticoterapia prévia; 3 - trocas no uso de antimicrobianos são acompanhadas de outras resistências; 4 - locais do hospital com maior consumo de antibióticos são acompanhados de maior resistência bacteriana; 5 - aumento da colonização ou infecção por microrganismos resistentes ocorre, quando no ambiente hospitalar, houve grande consumo de antibióticos, mesmo em indivíduos que não receberam a droga; 6 - o aumento do tempo de uso de antimicrobianos aumenta a possibilidade de colonização com bactérias resistentes; 7 - modelos biológicos têm mostrado seleção bacteriana pela presença ambiental do antibiótico que produz marcados efeitos sobre a microbiota endógena e ambiental.

Tais afirmações são referendadas por publicação da *Society for Healthcare Epidemiology of America e a Infectious Diseases Society of America* em uma publicação de SCHLAES et al. 1997.

Utilizando a primeira amostra deste trabalho, demonstra-se que *Staphylococcus aureus* oriundos da cavidade nasal de familiares de profissionais da saúde, filhos e cônjuges, que não freqüentavam o ambiente hospitalar, apresentavam bactérias de mesmo fagótipo dos profissionais, porém com menor resistência (BUSATO 1998).

McGOWAN em 2000 afirma que uma cepa previamente suscetível pode adquirir a resistência de outra espécie ou gênero, o que costuma acontecer por transferência genética ou mutação. Os determinantes cromossomiais para resistência à determinada droga podem não se expressar até que o organismo esteja em contato com ela ou com um composto semelhante. A condição fundamental para o aparecimento é a exposição ao agente antimicrobiano ao qual a resistência está direcionada. Em algumas ocasiões a droga quimicamente relacionada ao antimicrobiano pode produzir a mesma reação.

Um plano de recrutamento para combater a resistência antimicrobiana foi criado em 1999. A força-tarefa é coordenada pelo *Center for Disease Control (CDC)*, pelo *Food and Drug Admnistration (FDA)* e o *National Institut of Health,* inclui, ainda, *Agency for Healthcare Research and Quality*, o Ministério da Agricultura, o Ministério da Defesa, a Agência de Proteção Ambiental, o *Health Care Financing Administration* e o *Health Resources and Services Administration.* Onze itens prioritários para a ação foram propostos incluindo uma fiscalização nacional, regional, estadual e local em medicina, agricultura e consumo de produtos; campanhas de educação em saúde pública e desenvolvimento de protocolos clínicos para uso de antibióticos (PUGLIESE et al. 2000).

5.2 COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE RELACIONADA AO CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS NA SCMPG.

Quando se compara a variação da resistência com o consumo de antibiótico no período, não se nota significância nos dados, senão uma certa tendência em algumas drogas.

Neste estudo a diminuição no consumo de amicacina, cefalotina, cefotaxima, cloranfenicol, cotrimoxazol, gentamicina e tobramicina foi acompanhada de diminuição da resistência a estes antibióticos. O aumento do consumo de ciprofloxacina, eritromicina e rifampicina foi acompanhado de aumento na resistência a estas drogas. Embora se tenha verificado uma diminuição no consumo de ampicilina, penicilina e tetraciclina, notou-se aumento da resistência. Houve aumento no consumo de clindamicina e oxacilina verificando-se uma diminuição da resistência com elas relacionada. Todas as cepas testadas foram sensíveis à vancomicina embora se tenha verificado aumento do seu consumo.

Os dados, desta pesquisa, como no estudo realizado no Hospital Ramon e Cajal, em Madri, Espanha, com 192 pacientes infectados ou colonizados com MRSA, mostraram fatores de risco, associados à aquisição da bactéria, mas não foram capazes de mostrar a antibioticoterapia como um deles, no entanto chamam a atenção, também, para o fato que o uso adequado destas drogas reduzem a presença da bactéria no hospital (ASENSIO et al.1996).

Ainda que a associação entre a exposição a antimicrobianos e a resistência bacteriana possa ser intuitiva, estudos dirigidos a ela nem sempre mostram tal resultado, talvez pela natureza multifatorial da resistência bacteriana. Isto pode se dar pelo fato de que a exposição ao antibiótico não é simplesmente a razão entre os gramas da droga utilizada na instituição e a dose diária, porém, uma relação mais complexa entre a farmacocinética do paciente e a farmacodinâmica bacteriana (HYATT et al. 2000).

Segundo McGOWAN em1983, deve existir um gradiente biológico, uma relação dose-resposta, na qual a maior exposição ao antibiótico leva a um aumento da resistência enquanto a retirada, uma diminuição.

É preciso conceber um "limiar antibiótico" capaz de tratar infecções comunitárias ou hospitalares, sem eliminar grande número de competidores representados pelas bactérias suscetíveis. Assim, a microflora original pode refazer-se rapidamente através da flora suscetível da vizinhança, logo que o tratamento cessar. Não se sabe, inclusive, como estabelecer este limiar, pois muitos hospitais e comunidades não conhecem ainda a natureza de sua população bacteriana, é possível que com trabalho dedicado e pesquisas se possam obter os dois tipos de informações (LEVY, 2000).

No Reino Unido, quando a resistência de *Staphylococcus sp.* se torna um problema, sugere-se aos médicos contenção na profilaxia e tratamento com cefalosporinas por um pequeno período, passando-se à utilização de aminoglicosídeos, o que em determinados locais é impossível, pois o nível de resistência chega a 50 e até 60%, assim como a eritromicina chega a 80% (MEHTAR et al.1994).

O projeto ICARE (*Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*) é um estudo cooperativo do *National Nosocomial Infections System* (NNIS) do *Centers for Diseases Control and Prevention e da Rollins School of Public Health da Emory University USA,* que mediu a resistencia antimicrobiana e o uso de antibióticos em diversas alas de alguns hospitais participantes do sistema NNIS. Os dados coletados incluem a resistência a determinadas combinações de microorganismos e antibióticos, estratificadas em pacientes de UTI, de alas do hospital e da comunidade, bem como o consumo de antibióticos nestes locais e tipagem de organismos selecionados de interesse epidemiológico.Os resultados mostraram que o consumo de antibióticos e a resistência aparecem freqüentemente, mas nem sempre relacionados (MONNET et al. 1998 e FRIDKIN et al 1999).

A presença de resíduos de antibióticos utilizados na agricultura e na pecuária, bem como a seleção bacteriana decorrente de tal utilização podem ser responsáveis pela presença de microrganismos resistentes em ambiente em que a droga não foi utilizada para terapêutica humana.

HAWKEY, em 1998, refere-se ao assunto dizendo que o uso indevido de antibióticos na prática médica associada à sua utilização como fator de crescimento animal, profilaxia e tratamento em veterinária e agricultura tem colaborado para o aumento da resistência dos patógenos humanos.

Mais de 40% dos antibióticos produzidos nos EUA são destinados a animais e a agricultura, para prevenir e tratar infecções ; a maior parte é misturada à ração animal para promover crescimento (LEVY 2000).

Para TENOVER et al, em 1996, são necessárias muitas medidas para resolver o problema da resistência bacteriana. A solução depende do envolvimento de todo o sistema de saúde, ainda que a medida mais importante seja diminuir o consumo de antimicrobianos; o uso prudente é medida fundamental para manutenção da efetividade.

Mais de 80% da clindamicina consumida durante o estudo, o foi no último ano, o que pode vir a ter futuras repercussões, como afirmou LEVY em 1982 ,o aumento gradual de determinado antibiótico no ambiente hospitalar faz com que ele tenha maior potencial de persistência e não seja totalmente envolvido, quando os microrganismos desenvolverem resistência.

A presença endêmica de MRSA e a possibilidade de IH pela bactéria, em pacientes de alto risco, têm aumentado o consumo de vancomicina em terapêutica empírica até que se tenha o resultado da cultura.

O uso prudente de antimicrobianos reduz o risco do desenvolvimento de resistência. Para manter a vigilância, é necessário se ter em dados reais o consumo

mensal de antibióticos. Publicações nacionais devem ser divididas de acordo com os dados das pequenas regiões. É sempre possível, através da tomada de determinadas medidas, reduzir o consumo de antibióticos, e isto deve ser feito em todos os níveis do Sistema de Saúde (SORENSEN et al. 2000).

A auditoria do uso de antibióticos na SCMPG tem orientado o corpo clínico na utilização da terapêutica mais adequada.

O menor consumo de aminoglicosídeos nos últimos anos deveu-se ao aparecimento das cefalosporinas de 3ª geração e das quinolonas, menos tóxicas e de amplo espectro, no entanto mais indutoras de resistência.

O aumento no consumo da oxacilina com conseqüente diminuição de cefalotina deveu-se à orientação da CCIH para tratamento de infecções devidas a MSSA.

5.3 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE PESQUISADOS NAS AMOSTRAS 1 E 2.

Comparando-se os profissionais com culturas positivas e negativas na primeira e segunda amostras, conclui-se que, tanto os portadores, quanto os não-colonizados, apresentam fatores predisponentes, pois ocorrem com freqüência maior que a esperada, se por acaso fossem independentes.

Isto quer dizer que, como afirmou GORDON em 1993, a condição de portador não é passiva, mas expressão do tropismo tissular. O processo depende da inalação de *Staphylococcus aureus* e sua fixação a receptores moleculares da célula epitelial da cavidade nasal. A manutenção deste estado depende da disputa estabelecida entre a flora microbiana e os fatores de defesa do hospedeiro. Diferenças genéticas podem explicar a grande afinidade da bactéria pelas células do epitélio nasal, diferenças essas que dividem os portadores em colonizados, freqüentemente; algumas vezes, colonizados e outros jamais colonizados.

Ao comparar a variação da resistência da subamostra formada pelos profissionais da saúde pesquisados nas amostras 1 e 2 (n=105) nota-se uma perda da estabilidade com aumento não-significativo em relação à cefalotina, à clindamicina e ao cotrimoxazol; cloranfenicol, amicacina e vancomicina mantêm a estabilidade. Embora gentamicina e tobramicina mantivessem uma tendência de diminuição da resistência no período, perde-se a significância. A tendência de aumento da rifampicina e da ciprofloxacina se mantivera, visto que na última, os dados chegam muito próximos ao limiar da significância.

Já em 1991, CHAMBERS afirmava que apesar de as quinolonas parecerem tão ativas, quanto a vancomicina ou antibióticos beta-lactâmicos em modelos animais infectados com *Staphylococcus aureus,* a maior limitação na sua terapêutica eram mutantes resistentes selecionados com relativa facilidade.

Estudos iniciais mostraram alta efetividade da ciprofloxacina no tratamento e erradicação de MRSA, no entanto, a rápida emergência de resistência limitou-lhe o uso (MULLIGAN et al. 1993).

Surto com isolamento de 20 cepas de *Staphylococcus aureus* oxacilino-resistente (ORSA), detectado na UTI do Hospital São Paulo, mostrou em dezoito (90%) resistência às quinolonas, que haviam sido introduzidas na UTI do hospital há 2 anos (RODRIGUES et al. 1993).

Staphylococcus aureus expostos a baixas concentrações de ciprofloxacina espontaneamente produzem mutantes resistentes que podem ser selecionados tanto "in vitro"como "in vivo". Em 1992, a resistência da bactéria era de 5% nas cepas meticilino-sensíveis e 82% nas meticilino-resistentes (BARRY et al.1996).

O amplo espectro, a facilidade posológica e a admnistração oral são fatores que têm contribuído para um crescimento no consumo de quinolonas, cujas repercussões na resistência se fazem de maneira rápida e ampla.

A ciprofloxacina, introduzida na América do Norte em 1987, tem sido muito usada em casas de repouso. Estudo a respeito da sua prescrição mostrou que em apenas 25% dos casos ela havia sido apropriada. É droga que deve ser utilizada com cuidado e não fazer parte dos antibióticos de primeira escolha em terapêutica empírica (NICOLLE et al.2000).

Foram examinadas 9021 cepas de *Staphylococcus aureus* associadas com IH e relacionados pelo *National Nosocomial Infections Surveillance System,* no período de 1989 a 1992, 27,1% do total isolado era resistente à ciprofloxacina; das bactérias resistentes à meticilina 80% eram também resistentes à ciprofloxacina. Esta resistência aumentou 123% quando comparados os períodos de 1989-1990 a 1991-1992. Quando introduzida nos USA em 1988, a ciprofloxacina tinha alta atividade antibacteriana contra MRSA e MSSA. (CORONADO et al. 1995)

O *Albany Medical Center* – New York, hospital terciário de 650 leitos, experimentou nos últimos 8 anos um aumento na incidência de MRSA de 0,20/1000 (91-94) para 0,38/1000 (95-98). O aumento não ocorreu em função de transmissão interhospitalar, mas foi correlacionado com o aumento no consumo de fluoroquinolonas que passou na forma endovenosa de 3,8 para 27,6 DDD/1000 pacientes/dia e na forma oral de 24,3 para 51,6 DDD/1000 pacientes/dia. Para estudar a expressão do gen Mec responsável pela resistência à oxacilina, três amostras foram estudadas, após a exposição à ciprofloxacina. Semeadas em meio de cultura sem droga (controle) ou com 0,5 MIC de ciprofloxacina uma série de diluição crescente de oxacilina de 0,5 a 256 tg/ml em ágar com 2% de cloreto de sódio. MRSA expostos à ciprofloxacina cresceram melhor em meios que continham o antibiótico abaixo da MIC do que nos meios de controle. Resultados semelhantes foram notados com a levofloxacina e a trovafloxacina. Eles mostram uma associação do aumento do consumo de fluoroquinolonas com o aumento na expressão da resistência à oxacilina (VENEZIA et al. 2000).

Embora não se possa quantificar o limiar de resistência de *Staphylococcus aureus* aos antibióticos testados para o ambiente da SCMPG, considera-se que a

variação da resistência desta população (n=105) comum às duas amostras (1996 e 1999) representa no período, a pressão de seleção do ambiente hospitalar, para a bactéria.

Segundo TENOVER et al., (1996), e SCHENTAG et al., (1998), a resistência bacteriana nos hospitais é resultante do conjunto hereditariedade e ambiente. As condições ambientais consistem nos nutrientes e nos antibióticos introduzidos ao meio. Uma mutação genética pode conferir determinada resistência através de plasmídeos ou fragmentos de DNA, incorporados no ambiente, o que não é tão freqüente, quanto à seleção antibiótica que elimina os concorrentes sensíveis. Está claro que a resistência endêmica é o resultado simultâneo da mutação e da antibioticoterapia.

A prescrição deve levar em conta o número de indivíduos do local que está recebendo o mesmo antibiótico; a alta densidade do uso pode selecionar cepas bacterianas resistentes e eliminar as suscetíveis. Se a prescrição for de diferentes antibióticos, para diferentes pessoas, em locais diferentes, diminui a força de seleção.

A pressão de seleção não depende apenas da quantidade da droga em determinado período, mas, também, da densidade e da diversidade, o que faz com que a rotação de antibióticos se constitua em meio capaz de diminuí-la. (LEVY, 2000)

Levantamento realizado no *Millard Fillmore Hospital em Buffalo, New York* mostrou uma incidência endêmica de MRSA acima de 40%. Estudo realizado em pacientes oriundos da comunidade mostrou grande predominância de portadores de *Staphylococccus aureus* meticilino-sensíveis. O fato refutou a idéia de que os pacientes cirúrgicos admitidos provêm de uma reserva comunitária de MRSA. A transformação de MSSA em MRSA ocorre rapidamente (24 a 48 hrs) em pacientes hospitalizados. A pressão seletiva dos antibióticos utilizados tem grande importância na sua gênese (SCHENTAG et al. 1998).

A incidência de MRSA é função de dois componentes: primeiro, quanto foi introduzido no ambiente inicialmente; segundo, quanto ele se disseminou por falta de controle. A introdução pode ser de uma fonte externa, de outra instituição, de outro local ou ainda selecionado através da pressão antibiótica em determinado paciente. A disseminação depende das estratégias de controle de cada instituição (WENZEL et al.1994).

5.4 ANTIBIOTICOTERAPIA E TRABALHO NÃO-EXCLUSIVO À SCMPG COMO FATORES INTERCORRENTES À RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE, NO PERÍODO

Considerando a utilização de tratamento com antibiótico no período e a falta de exclusividade à SCMPG como possíveis fatores intercorrentes, a segunda amostra (N=90) foi subdividida em 4 subamostras: com uso de antibióticos e sem exclusividade(n=20), com uso de antibióticos e exclusividade à SCMPG(n=34), sem antibióticos e sem exclusividade(n=14) e sem antibióticos com exclusividade à SCMPG(n=22).

O tratamento estatístico mostrou significância na variação da resistência dos grupos que utilizaram antibióticos no período. A falta de exclusividade à SCMPG não se mostrou significativo na variação da resistência dos portadores.

Embora COOKSON et al, em1989, referissem que profissionais de saúde, portadores transitórios de MRSA possam disseminar a bactéria entre os diversos nosocômios, pois quanto habitualmente trabalham em mais de um hospital, tal fato não se mostrou significativo em nossa amostra.

Microrganismos resistentes podem também ser introduzidos em ambiente hospitalar através dos profissionais da saúde (Mc GOWAN, 1999).

SADER et al., em 1993, investigaram a possibilidade de transmissão interhospitalar de *Staphylococcus aureus* multirresistente. Foram analisadas 13

amostras resistentes à oxacilina e a ciprofloxacina, oriundas de quatro diferentes hospitais da cidade de São Paulo – Brasil. A análise do perfil de plasmídeos mostrou tratar-se da disseminação de uma cepa única previamente descrita em um dos hospitais estudados. O baixo salário dos profissionais da saúde os obriga a trabalhar em mais de um hospital e a transferência de pacientes entre os hospitais são fatores importantes na análise da transmissão interhospitalar.

A dedicação exclusiva da enfermagem, a raridade na transferência de pacientes entre os hospitais e o limitado número de profissionais portadores (5,8%) de um total de 550 profissionais de 4 hospitais, associados ao diagnóstico,isolamento e tratamento adequados, bem como à pesquisa regular de portadores com respectiva descontaminação, fazem do Norte da Jordânia o local ideal para o controle MRSA (NA'WAS et al, 1991).

Levando em consideração que a resistência adquirida por *Staphylococcus aureus* de profissionais da saúde, decorrente do uso de antibióticos, é incorporada à resistência hospitalar com todos os riscos dela decorrentes, não há razão para se tratarem os dados de maneira diferenciada. Em casos de uso de antibióticos por profissionais da saúde, considerar-lhe a interferência na resistência hospitalar.

É chegado o tempo de serem aceitas as bactérias como normais, geralmente benéficos componentes do mundo, e não tentar eliminá-las, a menos que causem doenças. Reverter a resistência requer novos conhecimentos a respeito das conseqüências do uso de antibióticos, pensando não em apenas curar a doença bacteriana como em preservar as bactérias suscetíveis que estarão sempre competindo com as cepas resistentes (LEVY, 2000).

Os antibióticos afetam as bactérias sensíveis e as resistentes do indivíduo tratado e do ambiente. Quando bactérias resistentes aparecem em indivíduos tratados, disseminam-se rapidamente ao redor, para novos hóspedes. Pesquisadores têm mostrado que quando um membro de determinada família toma antibióticos por tempo considerável, como para acne, a concentração de bactérias

resistentes a este antibiótico aumenta na pele dos membros da família. Assim uso freqüente de antibióticos em hospitais, casas de repouso e fazendas (onde a droga é utilizada para outros fins) aumenta o nível de resistência bacteriana das pessoas e de outros organismos não tratados, incluindo aqueles que residem próximos ao epicentro de alto consumo ou aqueles que passam através deles, LEVY em 2000, refere-se aos antibióticos como drogas sociais.

5.5 VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE PORTADORES PERSISTENTES

Dezenove profissionais da saúde portadores de *Staphylococcus aureus* nas amostras 1 e 2, configuram um grupo de portadores persistentes da bactéria de 18,0%, em relação aos 105 pesquisados nas duas amostras. Observam-se tendências de estabilização da resistência à cefalotina, à cefotaxima, ao cotrimoxazol, à oxacilina, à rifampicina e à tetraciclina, bem como aumento da resistência à amicacina em relação à amostra anteriormente estudada (n=105). As tendências de diminuição da resistência à gentamicina e à tobramicina, bem como a de aumento à ciprofloxacina se mantêm. Houve aumento significativo da resistência à penicilina.

MAXWELL et al., em 1969, afirmaram que o grupo que mostrou bactérias sensíveis e resistentes à penicilina, em diferentes ocasiões, apresentou, também, uma mudança no fagótipo, o que demonstra uma troca de cepa.

A estabilidade na freqüência de portadores e não-portadores, a persistência de bactérias penicilino-resistentes ou penicilino-sensíveis no mesmo indivíduo e a baixa mudança no fagótipo de *Staphylococcus aureus*, implicam um sistema ecológico estável, no qual a interação hospedeiro-bactéria determina o estado de portador e o tipo de bactéria. É possível que a presença de um tipo de *Staphylococcus aureus* forneça proteção contra a aquisição de outro (MAXWELL et al. 1969).

5.5.1 Fagotipagem de *Staphylococcus Aureus* de Portadores Persistentes.

A fagotipagem mostrou que 6 dos 19 profissionais mantinham cepas provavelmente relacionadas durante o período do estudo e 13 eram portadores de cepas não-relacionadas às da primeira pesquisa..

As cepas que colonizavam os profissionais da saúde mostraram na segunda amostra estreita relação em um grupo de 5 profissionais, da mesma forma que ocorre em um outro entre 3 profissionais, todos os 8 pertencentes ao grupo fágico I. São cepas que, juntamente com 5 não-tipáveis e outras 6 pertencentes a diferentes grupos, no período, representam as disponíveis e provavelmente resultantes da pressão de seleção do ambiente.

5.5.2 Variação da Resistência de Staphylococcus Aureus dos Portadores Persistentes de Diferentes Fagótipos

Bactérias de fagótipos diferentes pressupõe uma substituição de cepas, cuja variação de resistência mantém-se próxima das tendências não-significativas da subamostra anterior (n=19), o que configura uma certa estabilidade na resistência bacteriana das cepas disponíveis de *Staphylococcus aureus* no ambiente da SCMPG.

Além da pressão seletiva, novas cepas podem ser introduzidas em uma área do hospital através de pacientes como mostra o trabalho de GOOSENS et al., em 1998; ou ainda por profissionais da saúde como demostraram COOKSON et al., em 1989, SADER et al., em 1993 e McGOWAN, em 1999.

O uso extensivo de antibióticos no hospital, faz com que ele se manifeste também, no meio ambiente. Assim, pacientes e profissionais da saúde, estão expostos indiretamente à ação dos antimicrobianos, que atuam na microbiota endógena selecionando bactérias resistentes que se espalham através do contato individual (McGOVAN, 1983).

A transformação de MSSA em MRSA ocorre rapidamente (24 a 48 h) em pacientes hospitalizados. A pressão seletiva dos antibióticos utilizados tem grande importância na sua gênese (SCHENTAG et al. 1998).

Os determinantes hospitalares como os presentes no ambiente contribuem para a manutenção de um banco genético de resistência antibiótica, que fica armazenado nos portadores e nos pacientes infectados.

A nítida associação entre a introdução de um antibiótico e os determinantes que conferem resistência, freqüentemente, é interpretada como causa, quando na realidade sugere seleção. A habilidade de um antibiótico em selecionar cepas resistentes depende de sua atividade letal intrínseca contra as espécies sensíveis, da habilidade do microrganismo de mudar o receptor ou utilizar genes de defesa, da proximidade de outras espécies capazes de transferir determinantes de resistência, e da habilidade de tolerar e expressar a resistência adquirida (JOHN, 2000).

5.5.3 Variação da Resistência de *Staphylococcus Aureus* de Portadores Persistentes de Mesmo Fagótipo

Staphylococcus aureus de fagótipos relacionados são originados do mesmo ancestral e na subamostra (n=6) configuram portadores habituais da mesma bactéria. Eventuais alterações no padrão de resistência destes microrganismos podem estar relacionadas a perda ou ganho de material genético como plasmídeos; transposons; integrons, através de transformação; transdução, pela ação de bacteriófagos e conjugação ou mutação. Dois dos seis portadores apresentaram idêntico padrão de resistência nos antibiogramas e quatro mostraram-se próximos das tendências não-significativas da subamostra dos portadores persistentes (n=19). O material genético disponível para transferências é semelhante ao encontrado nas cepas disponíveis na SCMPG, com exceção das meticilino-resistentes, visto que não verificamos resistência à oxacilina.

Muitos determinantes de resistência podem existir em um único plasmídeo. Isto explica o simultâneo desenvolvimento de resistência para antibióticos não-relacionados por determinada cepa. Antibióticos em uso podem desenvolver resistência não só para si como para outros agentes ligados aos mesmos determinantes (McGOVAN, 1983).

Bactérias têm acesso, em princípio, a uma grande seleção de genes resistentes, espalhados e capazes de se moverem geneticamente, de uma molécula de DNA para outra e fisicamente, de uma bactéria para outra. Considera-se que as bactérias têm acesso a um *"kit"* ou conjunto de material genético capaz de misturar e recombinar genes de acordo com a necessidade. A experiência dos últimos 20 a 30 anos tem mostrado que o *"kit"* está em freqüente uso. (BENNETT, 1999)

Plasmídeos são pequenos fragmentos de DNA, auto-replicáveis, que podem ser transferidos para outras cepas ou espécies. Podem carrear e transferir genes responsáveis por resistências múltiplas aos antibióticos. Bacteriófagos, vírus que infectam bactérias, podem transferir resistência, o que é visto com freqüência em *Staphylococcus aureus* (HAWKEY, 1998).

Centros médicos, com costumes semelhantes no uso de antibióticos, podem ter diferentes níveis de resistência, porque, previamente, sua população bacteriana adquiriu diferentes elementos genéticos, que carreavam genes resistentes, em diferentes estágios e com diferentes coeficientes (O'BRIEN, 1997).

A resistência bacteriana apresenta-se clinicamente como natural quando o microrganismo é resistente, mesmo antes da presença de qualquer droga; ou pela aquisição de uma cepa resistente de outra fonte, e ainda pela ocorrência de resistência devido a tratamento anterior. A resistência pré-existente pode ser : intrínseca, quando o microorganismo possui o gene que lhe confere a resistência, ele pode estar ativo ou tornar-se, pela presença do antibiótico; por mutação genética, a que resulta da oportunidade de um mutante resistente emergir e

multiplicar-se, também transferência de material genético, que pode dar-se por: transformação- a bactéria adquire DNA livre que contém genes de resistência e os incorpora em seu genoma; transdução- é a passagem de genes resistentes através da ação de bacteriófagos e conjugação- transmissão horizontal de: plasmídeos (elementos genéticos extra-cromossomiais) ou transposons (segmentos móveis de DNA). Estes são elementos que podem flutuar nos líquidos corpóreos em um tipo de "sopa microbiológica" (COEHN et al. 1997).

5.6 RESISTÊNCIA À OXACILINA NAS AMOSTRAS ESTUDADAS – MRSA.

A presença de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA) nas duas amostras, 6% na primeira e 4% na segunda, não tem variação significativa; os dados apontam para a estabilidade dos índices. Nota-se, assim, a presença endêmica da bactéria durante o estudo, pois todos os 12 casos da amostra 1 como os 11 da amostra 2 foram descolonizados com mupirocin tópico, duas vezes ao dia por um período de 5 dias, com controles negativos no 7° e 14° dia após o tratamento.

A epidemiologia de MRSA começa nos anos sessenta com relato esporádico na Europa e nos Estados Unidos. No final dos anos setenta MRSA estava estabelecido como patógeno hospitalar. No inicio dos anos oitenta se fazia presente em 56% dos hospitais. Em 1989, 97% dos hospitais o haviam relatado (LAYTON et al. 1995).

O Hospital de Clínicas de Barcelona – Espanha experimentou um dos maiores surtos de MRSA estudado desde o seu inicio no último trimestre de 1989; um total de 1281 pacientes infectados, 295 pacientes colonizados e 133 profissionais da saúde portadores assintomáticos. Todas as medidas de eficácia comprovada no controle de surtos, como isolamento e coorte de pacientes, pesquisa de portadores entre os profissionais e cadastramento de casos, foram tomadas. Com a incidência de 6,95 pacientes/1000 admissões em1991, conseguiu-se baixá-la para 1,51/1000 em 1995 e novamente atingiu 6,23/1000 em 1998. Até o último trimestre de 1999 o surto não havia sido controlado (TRILLA et al. 2000).

Estudo, realizado no *Sunnybrook Health Science Centre,* hospital de 1100 leitos em Toronto no Canadá, mostrou pesquisa de 3673 amostras de 1743 pacientes de risco para MRSA, na admissão, encontrando-se 23 casos (1,3%). Se a identificação em pacientes colonizados prevenir a transmissão a 6 novos pacientes, a relação custo-benefício será positiva (PAPIA et al.1999).

Segundo SANFORD et al, em 1994, a colonização por MRSA é longa, estimada em média em 40 meses, fato que por si demonstra a importância endêmica da bactéria.

Estudos realizados em diversos hospitais americanos, onde MRSA é endêmico e as vezes epidêmico, mostram que 0,4 a 1% dos pacientes admitidos tornam-se colonizados, de 30 a 60% deles desenvolvem infecção pela bactéria (BOYCE et al. 1993).

MRSA pode certamente ser adquirido rápido através de qualquer contato clínico. Um caso bem documentado de paciente sem internação prévia, negativo para MRSA na admissão em UTI (com surto), adquiriu a bactéria 4 horas após;e havia sido submetido à colocação de sonda vesical, termômetro retal e punção inguinal. O paciente foi manipulado por uma enfermeira que, ignorando os cuidados de isolamento, teve contato prévio com portador de MRSA do mesmo subtipo; ela pesquisada repetidas vezes mostrou não ser portadora de MRSA. Portadores transitórios de MRSA e sua importância na transmissão da bactéria foram previamente bem documentados (COOKSON et al. 1989).

MRSA pode, também, ser encontrado na comunidade, especialmente em usuários de drogas, crianças em creches e em comunidades isoladas (COOKSON et al. 1989).

Na Austrália verificou-se surto hospitalar por MRSA a partir de paciente admitido da comunidade. Pesquisas realizadas em duas regiões do local mostraram 42 e 24% de portadores de MRSA. As cepas submetidas à tipagem mostraram

relacionamento com a do surto, em 39 e 17%, respectivamente (O'BRIEN et al.1999).

O uso exagerado de antibióticos no Brasil, tanto na comunidade como em hospitais, tem facilitado a emergência de cepas resistentes. A disseminação de IH por bacterias multi-resistentes é tal que desde 1986, cinqüenta porcento de *Staphylococcus aureus* isolados na cidade de São Paulo são meticilino-resistentes (PEREIRA et al., e LOFTI et al. 1988).

BOYCE et al., em 1981, demonstraram que pacientes infectados com MRSA receberam antes, em média, 5,1 antibióticos, comparados com 1,4 dos casos controle, que desenvolveram infecção com MSSA. A duração da terapêutica antimicrobiana prévia foi 22 dias no grupo MRSA, contra 9 no MSSA. Sabe-se, segundo MUDER et al., em 1991, que portadores de MRSA desenvolvem 3,8 mais infecções que MSSA. O risco de transmissão cruzada em pacientes colonizados não-isolados é 15,6 vezes maior que em isolados. (JERNIGAN et al.1996)

Em 1993, MULLIGAN et al., consideravam incomum até então, a colonização de profissionais da saúde por MRSA, pois apresentavam um percentual em torno de 2%. Um surto hospitalar, envolvendo unidade de queimados, mostrava uma incidência de 0,8%. Até que demonstrou-se em hospital a presença endêmica de *Staphylococcus aureus*, em 56% das enfermeiras, a maioria era MRSA.

Avaliação realizada na Pensilvânia considerou o profissional da saúde como um fator de risco independente, pois 12 de 21 portadores (57%) tinham MRSA (GOETZ et al. 1999).

No Hospital Espanhol da Universidade do Rio de Janeiro de dezembro de 1998 a agosto de 1999, 308 pacientes com risco para MRSA, submeteram-se à pesquisa de *Staphylococcus aureus* em cavidade nasal, na ocasião da admissão. Cento e cinqüenta e seis (50,6%) com história de internação prévia, 97 (31,5%) diretamente transferido de outro hospital, 34 (11%) em *"home care"*, 18 (5,8%) em

diálise e 3 (1%) com infecção prévia por MRSA. O estado de portador para MRSA foi de 4,5% (14/308) e o único fator de risco com significância foi *"home care"* (OLIVEIRA et al. 2000).

MRSA contém 2,130-bp, segmento de DNA alienígena, o gene mecA, que altera a produção de enzima fixadora ao nível da membrana, originando a PBP2a que tem muito pouca afinidade com antibióticos beta-lactâmicos (BECK et al.1986).

O gene mecA, que controla a produção de PBP2a, não somente confere resistência aos beta-lactâmicos como também medeia uma resistência cruzada com outros antibióticos (HIRAMATSU et al. 1992).

Cepas de MSSA com gene mecA que pudessem ter se tornado MRSA pela perda do gene mecI não foram encontradas, pois que profissionais colonizados na amostra 1 por MSSA que se tornaram portadores de MRSA apresentam cepas de fagótipos não-relacionados à bactéria que portavam.

MecI é um gene repressor do mecA. Algumas cepas de *Staphylococcus sp* possuem genes mecA e mostram-se sensíveis à meticilina no antibiograma. Em 40% das cepas de MRSA o mecI é apagado, no restante delas, ele contém frágeis pontos para mutação. A perda de função do mecI, resultante de mutação ou supressão é um passo necessário para produção da PBP2a e expressão da resistência à meticilina (KUWAHARA-ARAI et al. 1996).

Em 1990, um levantamento, realizado em 256 hospitais nos *Estados Unidos,* mostrou que apenas 1% realizava pesquisa de MRSA na admissão (BOYCE, 1991).

A Holanda e a Dinamarca, participantes do projeto Sentry, adotam a técnica do "procurar e destruir"; todo paciente com internação recente é isolado na admissão e pesquisado para MRSA e outras bactérias multirresistentes. (BEAUJEAN et al. 2000)

No Hôpital Henri Mondor, Paris,os pacientes foram comparados, na admissão, mediante a pesquisa de MRSA, sistemática em todos os pacientes, com a realizada em pacientes de risco para portar a bactéria. Concluiu-se que a pesquisa em pacientes de risco tem a mesma sensibilidade e menor custo.(GIROU et al. 2000)

Dos 12 profissionais colonizados por MRSA na amostra 1, sete não trabalham atualmente no hospital; 2 estão colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensíveis (MSSA); 2 apresentaram cultura negativa e 1 persistia com colonização por MRSA, porém com fagótipo diferente. São dados que por si demonstram a importância e o valor da descolonização.

Dos 11 profissionais da amostra 2, cinco são novos funcionários admitidos durante o estudo; 3 estavam negativos na primeira amostra; 2 eram colonizados por MSSA e apenas 1 profissional comum às duas amostras estava colonizado por MRSA.

Os mesmos autores, GIROU et al, em 1998, adotando medidas de isolamento, tratamento de infectados e descolonização com mupirocin diminuiram a incidência de colonizados de 5,8% para 2,6% e dos infectados de 5,6% para 1,4%.

A emergência de resistência bacteriana e diminuição da sensibilidade de MRSA à rifampicina e clindamicina mostra que as estratégias de descolonização não são totalmente benignas. A descolonização de pacientes e profissionais da saúde com rifampicina e clindamicina que mostravam sensibilidade da bactéria à primeira em 92% e à segunda em 80% diminuiram a sensibilidade à rifampicina para 43% e à clindamicina para 61%. (STRAUSBAUGH et al. 1992).

Um levantamento de 632 pacientes com MRSA no *James H Quillen Veterans' Affairs Medical Center* no Tennessee, mostrou que 126 (20%) deles eram mupirocin-resistentes (MR MRSA) e 506 (80%) mupirocin-sensíveis (MS MRSA). As práticas de controle da bactéria incluíam: isolamento, coorte de pacientes, vigilância microbiológica e uso de mupirocin para eliminar ou reduzir a presença de portadores

em pacientes e profissionais da saúde. O procedimento foi utilizado desde 1990, com média de 404 pacientes por ano. O aumento de MR MRSA nos últimos anos levou-os a concluir que: o mupirocin deve ser utilizado com prudência, pois é um grande recurso, no controle de surtos de *Staphylococcus aureus*, mas o uso no controle endêmico de portadores deve ser evitado (VASQUEZ et al. 2000).

Vigilância para ocorrência de MRSA, implementada nos Hospitais Universitários do Rio de Janeiro e de Uberlândia que apresentavam diferentes restrições ao uso do mupirocin tópico, mostraram resistência, em 63% das cepas do Rio de Janeiro onde o uso era freqüente e em 6,1% das cepas de Uberlândia, onde o uso era raro (DOS SANTOS et al. 1996).

Foi avaliada a eficácia do uso tópico da associação bacitracina/ polimixina B/ gramicidina na erradicação de MRSA em 11 pacientes, 10 dos quais não erradicados com mupirocin; a resistência ao mupirocin foi determinada com culturas em 5 pacientes. Descolonização com sucesso e seguimento de dois meses foi conseguida em 9 pacientes (82%) (FUNG et al. 2000).

A descolonização dos portadores de MRSA nas instituições é uma estratégia para reduzir o reservatório humano da bactéria em pacientes e profissionais da saúde. Pelo menos cinco trabalhos publicados na última década concluíram que a descolonização é um importante componente do programa de controle de MRSA, enquanto apenas dois colocaram-lhe em dúvida a eficácia. (STRAUSBAUGH et al. 1992)

O Programa de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto Dante Pazzanese de São Paulo, instituído em 1989, reduziu os índices de IH de 17% para 2,5%, e ainda uma mudança no perfil da sensibilidade de *Staphylococcus aureus* com redução da resistência à meticilina de 63,5% em 1989 para 39,3% em 1998. (ABBOUD et al. 2000)

5.7 RELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA CAVIDADE NASAL DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COMPARADA À DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DEVIDAS À BACTERIA NO MESMO PERÍODO

A variação da resistência de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal de profissionais da saúde, foi comparada com a variação da resistência das infecções hospitalares da SCMPG devido à bactéria, no mesmo período. A padronização do antibiograma hospitalar permitiu que fossem comparados apenas alguns antibióticos mais utilizados no tratamento das infecções. A comparação mostrou significativa correlação.

Segundo GAYNES (1995), a solução para a resistência antibiótica está em entender a epidemiologia e usar o conhecimento para controlar os problemas a ela relacionados.

Os protocolos para prevenir a presença de bactérias multirresistentes dependem das informações a respeito de seus reservatórios e modos de disseminação. Muitas bactérias de importância atual tiveram no passado pouca atenção voltada para a sua epidemiologia. (Mc GOWAN Jr. 1995)

Pacientes imunodeprimidos são incubadores e reservatórios de cepas bacterianas multirresistentes, o que faz dos hospitais ambientes benéficos, mas também de risco (KOSHLAND, 1994).

Para DOMINGUEZ et al., (2000), a relação entre a retirada de um antibiótico e o retorno da suscetibilidade depende, também, da reserva de genes resistentes presentes.

O levantamento de dados referente à resistência das bactérias, que causam infecções hospitalares, nos mostram parte da microbiota hospitalar, isto é, aquela que causou infecção.

JOHN (2000), afirma que os determinantes hospitalares presentes no ambiente mantém um banco genético de resistência antibiótica, que, a nosso ver é representado pela somatória das resistências de *Staphylococcus aureus* não só dos pacientes, mas também dos profissionais da saúde e superfícies inanimadas.

As bactérias que colonizam a pele, a boca e o intestino de uma pessoa ou animal agregam-se ao ecossistema do hospedeiro. Estas bactérias em comunidades de hospedeiros,em uma UTI, em um hospital, em um lote de gado, em uma região do mundo e atualmente em todo o mundo podem progressivamente aumentar o ecossistema bacteriano. A sobrevivência nos nichos, com acesso às vias aéreas superiores podem através de aerossóis, facilitar a transmissão de um hospedeiro para outro (O'BRIEN, 1997).

Quando se determina a resistência das bactérias que colonizam os profissionais da saúde tem-se acesso a um reservatório maior de bactérias com potencial para causar infecção, representativa da microbiota endêmica; aquela que se renova no dia-a-dia da atividade hospitalar, que no momento não causa infecção, mas mostra as tendências da resistência hospitalar.

BAQUERO et al. (1998) alude ao estudo seletivo da resistência antibiótica com objetivo de antecipar e preparar-se para o aparecimento e evolução de população resistente. A interação entre antibióticos, imunidade e outros fatores relacionados ao hospedeiro, bem como os mecanismos de colonização e a composição da microbiota hospitalar são alguns dos fatores que devem ser estudados para se colimarem os objetivos propostos.

SCHENTAG et al., (1998) estão à procura de um modelo para uso de antibióticos com a finalidade de reverter a sensibilidade de *Staphylococcus sp.* no *Millard Fillmore Hospital.*

Urge se imagine um "limiar antibiótico" capaz de tratar infecções comunitárias ou hospitalares, sem eliminar um grande número de competidores representados pelas bactérias suscetíveis. Assim, a microflora original pode refazer-se rapidamente através da flora suscetível da vizinhança, logo que o tratamento cessar. Não se sabe, ainda, como determinar este limiar, muitos hospitais e comunidades não conhecem a natureza de sua população bacteriana ; é possível que com trabalho dedicado e pesquisas se possam obter os dois tipos de informações (LEVY 2000).

O'BRIEN (1997), reafirma a importância deste tipo de trabalho, quando diz que para retardar a disseminação de genes resistentes através de medidas de controle e tratar agentes bacterianos com o menor efeito de seleção é preciso saber que genes estão onde e ligados a quem. Precisa-se a intervalos de tempo fazer cultura de cavidade nasal, pele e fezes para levantar os hospedeiros com flora resistente, em que pese o custo desta prática. Muitas das informações de que se necessita vêm da análise dos testes de sensibilidade aos antibiogramas que rotineiramente são realizados para direcionar o tratamento das infecções

Para LEVY (1994), deve existir um limiar à altura da droga, abaixo do qual apenas o paciente será afetado. Acima deste nível, a seleção ocasionada pela presença do antibiótico no ambiente levará a uma microflora persistente no hospital ou na comunidade, podendo se tornar um problema de saúde pública. O limiar deste nível de seleção é hipotético, mas passível de ser testado, e diferente para diferentes antibióticos; teoricamente, pode-se estabelecer limiares, pode-se conter o problema da resistência antibiótica, mantendo totalmente o uso de antibióticos abaixo do nível. O conhecimento destes níveis permitirá o controle da resistência bacteriana sem diminuir o uso efetivo dos antibióticos.

Enquanto a orientação do uso de antibióticos profiláticos ou de terapêutica empírica baseada na resistência das infecções hospitalares (bactéria transitória) flutuam mês a mês, os dados obtidos através dos profissionais da saúde são mais estáveis e permitem que se trace uma política mais duradoura de orientação para o consumo de antibióticos.

O estudo de tal relação é um modelo biológico baseado na interação do profissional de saúde com a bactéria colonizadora e a infecção hospitalar. O profissional portador atua não só como possível fonte de infecção mas também de informação.

Novos trabalhos, utilizando este modelo, poderão ser realizados por amostragem a determinados intervalos de tempo, incluindo outras bactérias e permitindo análises de tendências, para orientar o consumo de antibióticos com o fim de preservar-lhe a utilização.

ARMSTRONG et al., (1999), chamam a atenção para a natureza dinâmica das doenças infecciosas e a necessidade de se estar sempre preparado para enfrentá-las.

5.8 IMPORTÂNCIA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE DA SCMPG COMO FONTE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

A análise do DNA de *Staphylococcus aureus* responsável pelas infecções hospitalares da SCMPG e dos pertencentes à cavidade nasal de profissionais da saúde epidemiologicamente relacionados, no mesmo período, por ocasião da coleta da segunda amostra, apresentaram possível relação entre dois binômios paciente – profissional. A análise dos antibiogramas admitiu idêntico padrão de resistência entre o paciente e o profissional envolvido em cada binômio, o que leva à constatação da ocorrência de IH a partir do profissional da saúde. Tal fato vem somar-se aos inúmeros trabalhos da literatura que comprovam a importância do profissional da saúde como reservatório de bactérias e fonte de infecções.

O método empregado para tipagem bacteriana, que constatou a ocorrência de infecção hospitalar a partir do profissional da saúde, fora de surto, atende às recomendações do CDC que escolheu a eletroforese de DNA bacteriano como de eleição para investigações epidemiológicas de *Staphylococcus aureus*

(BANNERMAN et al, 1995); e à publicação de TENOVER et al., (1994) que se referem a combinação de dois métodos como mais eficazes contando com auxílio de microbiologistas para interpretação dos exames.

A ocorrência de IH fora de surto, na grande maioria dos casos, é interpretada como decorrente de flora endógena; no entanto, estudo epidemiológico de 11 casos ocorridos na SCMPG demonstrou a ocorrência de 2 casos (18,1%) de contaminação a partir de profissional da saúde colonizado.Tal possibilidade desconsiderada nos levantamentos mensais das CCIHs, e que somados mês a mês são responsáveis pela manutenção endêmica de cepas hospitalares.

Nos anos oitenta, no Reino Unido, varios serviços estudaram a possibilidade de transferência de MRSA entre profissionais e pacientes, o que não foi considerado fator importante na época. (MARPLES et al. 1988) Tal fato deve ter colaborado para manutenção endêmica e aumento da ocorrência de infecções pela bactéria.

A constatação deste trabalho encontra varias citações semelhantes na literatura, como a de KREISWIRTH et al., (1986) a respeito de *Staphylococcus aureus*, produzindo choque tóxico em dois pacientes submetidos à laminectomia, cuja cepa era idêntica a encontrada na cavidade nasal do neurocirurgião.

A investigação de um surto de pneumonia por MRSA no *Baptist Hospital* da *Bowman Gray School of Medicine,* submetida à análise univariada, mostrou o cirurgião "4" como fator de risco independente. Submetidas à PFGE, 6 de 8 cepas eram idênticas às encontradas na cavidade nasal do profissional "4" (SHERETZ et al. 1996).

Estudo com caso controle em serviço de cirurgia cardíaca, mostrou que 6 pacientes acometidos por MRSA no pós-operatório, estiveram significativamente mais expostos a um portador antes da cirurgia do que os não-afetados (GAYNES et al. 1991).

Um surto de ORSA, na UTI do Hospital São Paulo, mostrou que 15 de 18 cepas mostravam o mesmo perfil de plasmídeos e resistência às quinolonas, introduzidas há 2 anos. Concluiu-se que se tratava de uma única cepa, cujo reservatório epidêmico era a cavidade nasal de profissionais da saúde (RODRIGUES et al. 1993).

Estudo prospectivo realizado por KALMEIJER et al., 2000, avaliaram diferentes fatores de risco para infecção do sítio cirúrgico e concluíram que entre outros, paciente portador nasal de *Staphylococcus aureus* e procedimento realizado pelo cirurgião "1", eram fatores de risco. Justifica o fato pelas taxas de infecção diferentes entre cirurgiões, no entanto, deixa de investigar o profissional como portador.

WENZEL, em 1994, mostrou que profissionais da saúde portadores de *Staphylococcus aureus* representam importante reserva deste potencial patogênico e que o tratamento redunda medida efetiva, na redução de infecções estafilocócicas.

Como citado anteriormente por LEVY 2000, é importante que se conheça, através de levantamentos temporais a resistência destas bactérias; revertê-la requer novos conhecimentos a respeito das conseqüências do uso de antibióticos, pensando não apenas curar a doença bacteriana mas preservar as bactérias suscetíveis que estarão sempre competindo com as cepas resistentes.

Os benefícios da descolonização são reais, quando realizados em portadores de bactérias multirresistentes como demonstra na presente pesquisa, em relação à interferência realizada com mupirocin nos portadores de MRSA.

APLICABILIDADE DOS DADOS DA PESQUISA NO CONTROLE DA INFECÇÃO HOSPITALAR.

As medidas de controle de disseminação de cepas resistentes, instituidas pela CCIH na SCMPG incluíam: isolamento preventivo de todo paciente de risco na

admissão até resultado de cultura; descolonização de MRSA; treinamento em serviço; campanhas de esclarecimento sobre bactérias multirresistentes e lavagem das mãos; controle do uso de antibióticos, através de formulário de liberação, obrigatoriedade na solicitação de culturas e antibiograma escalonado.

A orientação para terapêutica empírica e profilaxia foi feita de acordo com a microbiota prevalente na instituição, utilizando levantamentos mensais da resistência das infecções hospitalares associados a periódicas determinações da resistência de profissionais colonizados quando se trata de *Staphylococcus aureus.*

BARIE (1998), mostrou que a inoculação experimental de MRSA nas mãos persistia por 3 horas e era eliminado pela simples lavagem.

Diversos estudos na literatura chamam a atenção para a negligência dos profissionais de saúde às normas estabelecidas.

Trabalho publicado por FOX et al., (1974) na *School of Nursing* da *University of Pennsylvania, Philadelphia,* mostrou que a lavagem das mãos não só era infreqüente, como não era bem feita. As mãos não foram lavadas em 93% das vezes em que se fazia necessário. Observação de DOEBBELING et al., (1992) fez ver que em 1250 oportunidades a obdiência foi de apenas 40%. Finalmente, uma recente revisão de PITTET, (2000) sobre 11 trabalhos realizados em 11 diferentes unidades de terapia intensiva e 3 alas hospitalares, apresentou 1 trabalho com 81% de anuência às recomendações de lavagem das mãos enquanto em todos os outros 10 os índices variaram de 16 a 51%, com média de 35,8% apenas.

Na década de sessenta, ocorreu um aumento na resistência de *Staphylococcus aureus* isolado em hemocultura na Dinamarca. A resistência à tetraciclina passou de 15 para quase 50%, a resistência à meticilina e macrolídeos aumentou de menos de 5 para mais de 30 e 20% respectivamente, em um período de 6 anos. Uma série de iniciativas foram tomadas na década seguinte em todos os locais, com a colaboração de enfermagem, microbiologistas, farmácias de hospital e médicos coordenados pelo Centro Nacional de Higiene Hospitalar com a finalidade de reduzir o número de infecções hospitalares, reduzir a resistência bacteriana e

controlar o uso de antibióticos. No final da década de setenta, a resistência de *Staphylococcus aureus*, em hemocultura, à tetraciclina, à meticilina e aos macrolídeos havia voltado a ser menor que 5%. A necessidade de uma vigilância central e a disposição das entidades e dos profissionais da saúde em seguirem as recomendações estabeleceu-se neste período da História Médica da Dinamarca. A resistência de *Staphylococcus aureus* à meticilina, em hemoculturas, nos dias de hoje é menor que 2%. (SORENSEN et al. 2000)

Ao contrário do que se conseguiu na Dinamarca, McGOVAN Jr, (1995), alude que a resistência antibiótica tem aumentado a morbidade e mortalidade de muitos pacientes, mudado o comportamento terapêutico de diversas doenças, aumentado o custo do tratamento e a necessidade de consultas especializadas. Problemas relacionados às bactérias multirresistentes têm sido publicados em todo o mundo. O que se espera, nos dias de hoje, é uma resposta do que está sendo feito; infelizmente os resultados são lentos e incoordenados. Para ISTÚRIZ et al., (2000), o impacto negativo total da resistência bacteriana na saúde humana mundial está apenas começando a ser apreciado.

Vigilância nacional, regional e global de resistência bacteriana dependem de informações adquiridas nos diversos locais. Educação dos profissionais de saúde e do povo são as maneiras necessárias para conter a prática do uso irracional de antibióticos. No ano 2000, não existe local ou indivíduo em isolamento completo. Somos acima de 6 bilhões de indivíduos interdependentes e globalizados. Ainda que todos percebam a resistência antibiótica como um problema global, mecanismos disponíveis para uma ação contra a disseminação da resistência ainda estão sendo pensados (ISTÚRIZ et al. 2000).

MOELLERING Jr. (1998), afirma que, baseado nos conhecimentos atuais e procurando estabelecer metas para o futuro, pode-se concluir que a resistência antimicrobiana é um fato inegável e continuará a ser um problema. Pelo tempo em que os antibióticos disponíveis estiverem sendo usados, as bactérias continuarão a se adaptar e adquirir novos mecanismos de resistência aos agentes antimicrobianos.

Os cuidados tomados no passado com a resistência foram quando muito, parcialmente efetivos e novas medidas, no controle do problema, precisam ser tomadas, urgentemente.

Protocolos da Sociedade de Doenças Infecciosas da América estabeleceram alguns passos para limitar o uso excessivo de antibióticos em hospital: formulários de liberação, parada automática, antibiograma escalonado, critérios para uso, regulação da propaganda farmacêutica e vigilância específica no uso de determinados antimicrobianos. (NICOLLE et al. 2000)

Conhecer periodicamente a variação da resistência bacteriana, procurar estabelecer uma correlação com o uso de antibióticos; empenhar-se na manutenção de uma microbiota hospitalar multissensível através da descolonização; concientizar os profissionais de saúde a respeito de sua condição de vetores da IH; anteciparem-se às bactérias, fornecendo ao corpo clínico as tendências verificadas na resistência da microbiota hospitalar, para preservar a atividade dos antimicrobianos; são medidas que devem ser adotadas por todos.

6 CONCLUSÕES

Os profissionais de saúde apresentaram neste estudo uma colonização nasal por *Staphylococcus aureus,* semelhante nas amostras colhidas em 1996 e 1999.

A fagotipagem mostrou que 5,7% dos profissionais comuns às duas amostras, 31,5% dos portadores persistentes, apresentavam as cepas de 1996 relacionadas às de 1999.

A eletroforese de DNA bacteriano em campo pulsado mostrou que 11,7% dos profissionais da saúde, epidemiologicamente, relacionados às infecções hospitalares, demonstravam a mesma cepa de *Staphylococcus aureus.*

A comparação do consumo de antibióticos na SCMPG do ano 1996 para 1999 mostrou: uma diminuição na utilização de amicacina, ampicilina, cefalotina, cefotaxima, cloranfenicol, cotrimoxazol, gentamicina, penicilina e tobramicina; porém, um aumento da utilização de clindamicina, eritromicina, oxacilina, rifampicina e vancomicina, mantendo o consumo de ciprofloxacina e tetraciclina.

A variação da resistência de *Staphylococcus aureus* da cavidade nasal dos profissionais da saúde da SCMPG, no período desta pesquisa, mostrou uma diminiuição à amicacina, cefalotina, cefotaxima, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, gentamicina, oxacilina e tobramicina; entretanto um aumento à ampicilina, ciprofloxacina, eritromicina, penicilina, rifampicina e tetraciclina; não se verificando resistência à vancomicina. A diminuição do consumo de gentamicina e tobramicina foi acompanhada de significativa diminuição das resistências.

Comparando a variação da resistência das infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* da SCMPG, no período estudado, observou-se correlação significativa com a variação da resistência verificada nas amostras dos profissionais da saúde.

Eles, profissionais da saúde, portadores de *Staphylococcus aureus*, atuaram como fonte em 18,1% das infecções hospitalares da SCMPG, devidas à bactéria, ocorridas por ocasião da coleta da segunda amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBOUD, C.S.; FIRMINO, A.L. Evaluation of hospital infection rates andcontrol measures in a cardiac surgery hospital: 10 years experience. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v.21, p.494-495, 2000.

2. AKO-NAI, A.K.; TORIMIRO, S.E.; LAMIKANRA, A., et al. A survey of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a neonatal ward in Ile-Ife, Nigeria. **Annals of Tropical Paediatrics**, v.11, n.1,p.41-45, 1991.

3. AMERICAN HOSPITAL ASSOCIATION. **Infection control in the hospital**. Chicago: AHA, p.203, 1974.

4. ARMSTRONG, G.L.; CONN, L.A.; PINNER, R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century**. JAMA**. v.281, p.61-66, 1999.

5. ASENSIO A, GUERRERO A, QUEREDA C, LIZAN M, MARTINEZ-FERRER M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. **Infect Control Hosp Epidemiol.,** v.17, p.20-28, 1996.

6. BANNERMAN, T.; HANCOCK, G.A.; TENOVER, F.C.; MILLER, J.M. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococus aureus***. J Clin Microbiol**. v.33, p.551-555, 1995.

7. BAQUERO, F.; NEGRI, M.C.; MOROSINI, M.I.; BLÁZQUEZ, J. Antibiotic-selective environments. **Clin Infect Dis**., v.27:(suppl) s5-s, p.11, 1998.

8. BARIE, P.S. Antibiotic-resistant gram-positive cocci:implications for surgical practice.**World J Surg**.,v.22, p.118-126, 1998.

9. BARRY, A.L.; BROWN, S.D.; FUCHS, P.C. In-vitro selection of quinolone-resistant staphylococcal mutants by a single exposure to ciprofloxacin ou trovofloxacin (CP-99,219). **J Antimicrob Chemother**. v.38, p.324-327, 1996.

10. BEAUJEAN, D.J.M.A.; WEERSINK, A.J.L.; TROELSTRA, A.; VERHOEF, J. A pilot study on infection control in 10 randomly selected european hospitals: results of a questionnaire survey. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.531-534, 2000.

11. BECK, W.D.; BERGER-BACHI, B.; KAYSER, F.H. Adittional DNA in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and molecular cloning of mec-specific DNA. **J Bacteriol**.; v.165, p.373-378, 1986.

12. BEDENDO, J. **Prevalência de portadores assintomáticos de *Staphylococcus aureus* na orofaringe, vestíbulos nasais e mãos entre funcionários de enfermagem, limpeza e copa/cozinha de um hospital geral de médio porte de um município paranaense**. Ribeirão Preto, 1988. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto.

13. BENNETT, P.M. Integrons and genes cassettes: a genetic construction kit for bacteria**. J Antimicrob Chemother**. v.43, p.1-4, 1999.

14. BLAIR, J.E.; WILLIANS, R.E.O. PhageTyping of Staphylococci.Bull. **WHO**, Geneva, v.24, p.771, 1961.

15. BOYCE, J.M.; LANDRY, M.; DEETZ, T.R.; DUPONT, H.L. Epidemiologic study of na outbreak of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Infect Control**., v.2, p.110-116, 1981.

16. BOYCE, J.M. Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.12, p.46-54, 1991.

17. BOYCE, J.M.; OPAL, S.M.; POTTER-BYNOE, G.; MEDEIROS, A.A. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis. **Clin Infect Dis**., v.17, p.496-504, 1993.

18. BOYCE, J.M. Preventing Staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Proceeding with caution. **Infect Control Hosp Epidemiol.,** v.17, p.775-779, 1996.

19. BUSATO, C.R. **Prevalência de portadores de *Staphylococcus aureus* multiresistentes em contatos domiciliares de profissionais de saúde**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de pós graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 1997.

20. CARVALHO, N.S. de. **Estudo comparativo entre as taxas de pacientes com infecção hospitalar em relação à topografia da infecção e ao tipo de procedimento**. Tese de doutoramento apresentada ao Curso de pós graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. p.9, 1998.

21. CASTRO, F.C.B.; LEVY, C.E. Aspectos epidemiológicos da colonização hospitalar de *Staphylococcus aureus* em recém nascidos, tendo em vista a prevenção de surtos de impetigo. **Mednews**, 1986, p.5-10.

22. CDC – Interim Guidelines for prevention and control os Staphylococcal infection associatwed with reduced susceptibility to vancomycin. **Morb Mortal Wkly Rep**., v.46, p.626-628, 1997.

23. CERCENADO, E.; SÁNCHEZ-CARRILLO, C.; ALCALÁ, L.; BOUZA, E. Grupo de trabajo para el estudio de Estafilococos. **Rev. Clin Esp**., v.197:(Suppl)s212-s218, 1997.

24. CHAMBERS, H.F. Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant *Staphilococcus aureus*. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.12, p.29-35, 1991.

25. COHEN, F.L.; TARTASKY, D. State of the Science – microbial resistance to drug therapy: a review. **Am J Infect Control**., v.25, p.51-64, 1997.

26. COOKSON, B.; PETERS, B.; WEBSTER, M.; PHILLIPS, I.; RAHMAN, M.; NOBLE, W. Staff carriage of epidemic Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J Clin Microbiol**., v. 27, p.1471-1476, 1989.

27. CORONADO, V.G.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P. Ciprofloxacin resistance among nosocomial Pseudomonas aeruginosa and *Sytaphylococcus aureus* in the United States. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.16, p.71-75, 1995.

28. DOEBBELING, B.N.; STANLEY, G.L.; SHEETZ, C.T., et al. Comparative efficacy of alternative hand washing agent in reducing nosocomial infections in intensive care units. **N Engl J Med**., v.327, p.88-93, 1992.

29. DOMINGUEZ, A.E.; SMITH, T.L.; REED, E.; SANDERS, C.C.; SANDERS, JR. W.E. A pilot study of antibiotic ciclyng in a hematology-oncology unit. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21(Suppl.)S4-S8, 2000.

30. Dos SANTOS, K.R.N.; FONSECA, L.S.; GONTIJO, FILHO. P.P. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Brazilian University hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.17, p.813-816, 1996.

31. DUNCAN, I.B.R.; COLLINS, A.M.; NEELIN, E.M.; ROY, T.E. Nasal carriage of *Staphylococcus pyogenes* by student nurses. **Can Med Assoc J**., v.77, p.1001-1009, 1957.

32. EDMOND, M.B.; WENZEL, R.P.; PASCULLE, A.W. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. **Ann Intern Med**., v.124, p.329-334, 1996.

33. FARR, B.M. Reasons for noncompliance with infection control guidelines. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.411-416, 2000.

34. FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção Hospitalar e suas Interfaces na área da Saúde**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p.104-105.

35. FOX, M.K.; LANGNER, S.B.; WELLS, R,W. How good are hand washing practices? **Am J Nurs**., v.74, p.1676-1678, 1974.

36. FRIDKIN, S.K.; STEWARD, C.D.; EDWARDS, JR et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2. **Clin Infect Dis**., v.29, p.245-252, 1999.

37. FUNG, S.; O'GRADY, S.; KENNEDY, C.; DEDIER, H.; CAMPBELL, I.; CONLY, J. The utility of polisporin ointment in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: a pilolt study. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.653-655, 2000.

38. GAYNES, R,; MAROSOK, R.; MOWRY-HANLEY, J. et al. Mediastinitis following coronary artery bypass surgery: a 3 year review. **J Infect Dis**., v.163, p.117-121, 1991.

39. GAYNES, R. Antibiotic resistance in ICUs: a multifacetedproblem requiring a multifaceted solution. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.16, p.328-330, 1995.

40. GEUBBELS, E.L.P.E.; GROOTA, J.M.; BERG, J.M.J.V.D.; BOER, A.S. An operating surveillance system of surgical-site infections in the Netherlands: results of the PREZIES national surveillance network. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.311-318, 2000.

41. GIROU, E.; PUJADE, G.; LEGRAND, P.; CIZEAU, F.; BRUN-BUISSON, C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with ahigh level of endemic MRSA. **Clin Infect Dis**., v.27, p.543-550, 1998.

42. GIROU, E.; AZAR, J.; WOLKENSTEIN, P.; CIZEAU, F.; BRUN-BUISSON, C.; ROUJEAU, J.C. Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.583-587, 2000.

43. GODFREY, M.E.; SMITH, I.M. Hospital hazards of staphylococcal sepsis. **JAMA**, v.166, p.1197, 1958.

44. GOETZ .A.; POSEYK, FLEMING, J.; JACOBS, S.; BOODY, L.; WAGENER, M.M., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital based study. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.20, p.689-691,1999.

45. GOLDEMAN, D.A.; WEINSTEIN, R.A.; WENZEL, R.P, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. **JAMA**, v.275, p.234 – 240, 1996.

46. GOMES, S.P. **Curso de estatística experimental**. 13ª ed. São Paulo. Nobel, 1990, 468p.

47. GOOSENS, H.; SPRENGER, M.J.W. Community acquired infections and bacterial resistance. **BMJ**., v.317, p.654-657, 1998.

48. GORDON, J. Clinical significance of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in UK hospitals and the relevance of povidone-iodine in their control. **Postgrad. Med. J**., v.69, supp. l.3, p.s106-s116,1993.

49. GOULD, J.C.; MCKILLOP, E.J. The carriage of *Staphylococcus pyogenes* var. aureus in the human nose. **J Hyg,** v.52, p.304-310, 1954.

50. GWATKIN, D.R.; GUILLOT, M. The burden of disease among global poor. Current situation, future trends, and implications for strategy. Washington DC: **The world Bank**; 2000.health nutrition and population series.

51. HAWKEY, P.M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. **BMJ**, v.317, p.657-660, 1998.

52. HEROLD, B.C.; IMMERGLUCK, L.C.; MARANAN, M.C.; LAUDERDALE, D.S.; GASKIN, R.E.; BOYLE-VAVRA, S., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. **JAMA**, v.279, p.593-598, 1998.

53. HIRAMATSU, K.; KIHARA, H.; YOKOTA, T. Analysis of borderline resistant strains of MRSAusing the polymerase chainreaction. **Microbiol Immunol**, v.6, p.445-453, 1998.

54. HORAN, T.C, et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January1986 – june 1992. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.140, p.73-80, 1993.

55. HUGHES, J.M. Nosocomial infection surveillance in the United States: Historical perspective. **Infect Control Hosp Epidemiol**.,. v.8, n. (11), p.450, 1987.

56. HYATT, J.M.; SCHENTAG, J.J. Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21(Suppl.):S18-S21, 2000.

57. ISTÚRIZ, R.E.; CARBON, C. Antibiótic use in developing countries. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.394-397, 2000.

58. JARVIS, AW.; WIGLEY, R.D. Recurrence of Staphylococci of same phage-type following control of nasal carriers with neobacrinand soframycin. **Lancet**; v.2, p.1168-1170, 1961.

59. JERNIGAN, J.; TITUS, M.; GROSCHEL, D.; GETCHELL-WHITE, S.; FARR, B. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* **Am J Epidemiol**., v.143, p.496-504, 1996.

60. JOHN, JR. J.F.; RICE, L.B. The microbial genetics of antibiotic cycling. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21 (Suppl.):s22-s31, 2000.

61. KALMEIJER, M.D.; NIEUWLAND-BOLLEN, E.V.; BOGAERS-HOFMAN, D.; BAERE, G.A.J.; KLUYTMANS, J.A.J.W. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21, p.319-323, 2000.

62. KOSHLAND, Jr, D.E. The biological warfare of the future. **Science**, v.264, p.327, 1994.

63. KREISWIRTH, B.N.; KRAVITZ, G.R.; SCHLIEVERT, P.M.; NOVICK, R.P. Nosocomial transmission of a strain of *Staphylococcus aureus* causing toxic schock syndrome. **Ann Intern Med.**, v.105, p.704-707, 1986.

64. KUWAHARA-ARAI, K.; KONDO, N.; HORI, S.; TATEDA-SUZUKI, E.; HIRAMATSU, K. Supression of methicillin-resistance in a mecA-containing pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strainis caused by the mecI mediated repressionof PBP2' production. **Antimicrob Agents Chemother**, 1996, v.40, p.2680-2685.

65. LACERDA, R.A.; JOUCLAS, V.M.G.; EGRY, E.Y. **A face iatrogênica do hospital**. São Paulo: Atheneu Editora, 1996, p.29-33.

66. LAYTON, M.C.; HIERHOLZER, JR. W.J.; PATTERSON, J.E. The envolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a University Hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.16, p.12-17, 1995.

67. LEVY, S.B. Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem. **Lancet**, v.2, p.83-88, 1982.

68. LEVY, S.B. **The Challenge of antibiotics resistance**. Página da Web. http://www.sciam.com/1998/0398issue/0398levy.html , 14.08.2000 .

69. LEVY, S.B. Balancing the drug-resistance equation. **Trens Microbiol.**, v.2, p.341-2, 1994.

70. LOFTI, C.J.; SILVA, J.F.; MACHADO, A.M.O., et al. **Comparação da susceptibilidade aos antimicrobianos das bactérias isoladas de infecções hospitalares entre os anos 1986-1987 no Hospital São Paulo**. Apresentado no 24 Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; de 28 de fevereiro a 3 de março de 1988, Manaus – Brasil.

71. MACHADO GP. **A Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa**. Cadernos Universitários número 35. Pró – Reitoria de Extensão e Assuntos Culturais: Editora da UEPG, 1987; p.57.

72. MAMIZUKA, E.M.; DELL'AQUILA, A.M.; OLIVEIRA, G.A. Isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina em hospital brasileiro. **Pharmac Bras**., v.20, p.8-9, 2000.

73. MARPLES, R.R.; COOKE, E.M. Current problems with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J Hosp Infect**., v.11, p.381-392, 1998.

74. MAXWELL, J.G.; FORD, C.R.; PETERSON, D.E.; MITCHELL, C.R. Long-term study of nasal Staphylococci among hospital personnel. **Am J Surg**., v.118, p.849-854, 1969.

75. McGOWAN, Jr. J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. **Rev Infect Dis**., v.5, p.1033-1048, 1983.

76. MCGOWAN, Jr. J.E. Antibiotic-resistant bacteria and healthcare systems: four steps for effective response. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.16, p.67-70, 1995.

77. McGOWAN, Jr. J.E.; GERDING, D.N. Does antibiotic restriction prevent resistance? **New Horiz**., 1996, v.4, p.370-376.

78. MCGOVAN, Jr. J.E. **Drug resistance and nosocomial infections: epidemiology and prevention strategies**. In: Finch RG, Williams RJ,eds. *Balliere's Clinical Infectious Diseases*. London, UK: Balliere Tindall; 1999, v.5, p.177-192.

79. MCGOVAN Jr.J.E. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21(suppl.), p.s36-s43, 2000.

80. MEHTAR, S.; WENZEL, R.P. Discussion Section – Session 2. **J Chemother**, v.6:(suppl)s39-s40, 1994.

81. MELENEY, F.L. Infection in clean operative wounds. **Surg Gynecol Obstet**., v.60, p.264-276, 1935.

82. MOELLERING, Jr. R.C. Antibiotic resistance: lessons for the future. **Clin Inect Dis.**, v.27(suppl 1):p.s35-40,1998.

83. MONNET, D.L. Plenary Session. **Global conference on antibiotic resistance**; march 1999; Toronto, Ontario , Canada.

84. MONNET, D.L.; ARCHIBALD, L.K.; PHILLIPS, L. et al. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: Complexities of Analysis and modeling. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.19, p.388-394, 1998.

85. MUDER, R.R.; BRENNEN, C.; WAGENER, M.M., et al. Methicillin-resistant staphylococal colonization and infection in a long-term care facility. **Ann Intern Medic**., v.114, p.107-112, 1991.

86. MULLIGAN, M.E.; MURRAY-LEISURE, K.A.; RIBNER, B.S.; STANDIFORD, H.C.; JOHN, J.F.; KORVICK, J.A.; KAUFFMAN, C.A.; YU, V.L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. **Am J Med**., v.94, p.313-328, 1993.

87. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard**. 3.ed . Villanova, 1993.

88. NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE (NNIS) Report. Data Summary from october 1986- april 1997. Atlanta GA: **Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Controland Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services**; 1997, p.1-24.

89. NA'WAS, T.; FAKHOURY, J. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by hospital staffin north Jordan. **J Hosp Infect**., v.17, p.223-229, 1991.

90. NICHOLS, R.L. Postoperative Infections in the age of drug-resistant Gram-positive bactéria. **Am J Med**., v.104 (5 A): p.11s-16s, 1998.

91. NICOLLE, L.E.; BENTLEY, D.W.; GARIBALDI, R.; NEUHAUS, E.G.; SMITH, P.W. Antibiotic use in long-term-care facilities. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.21, p.537-545, 2000.

92. NOBLE, W.C.; VIRANI, Z.; CREE, R.G.A. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus.* **Fems Microbiol Lett**., v.93, p.195-198, 1992.

93. O`BRIEN, T.F. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. **Clin Infect Dis**., v.(24) Supl.1, s1-s8, 1997.

94. O'BRIEN, F.G.; PEARMAN, J.W.; GRACEY, M.; RILEY, T.V.; GRUBB, W.B. Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. **J Clin Microbiol**., v.37, p.2858-2862, 1999.

95. OLIVEIRA, M.P.B.; MOURA, M.H.; PY, L.; AMARAL, M.; AZEVEDO, S.M.; SILVA, M.S.; BOZZA, F.; GUDZIKI, R.; SAMPAIO, J.; MOREIRA, B.M. Evaluation of program for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission in a private tertiary care hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.123, 2000.

96. PAN, A.; BAROSI, C.; CARNEVALE, G.; CERUTI, T.; CREMA, L.; LA RUSSA, A.; FERRARI, L.; DOLCETTI, L.; BAROSI, C.; CATENAZZI, P.; GRANATA, L. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in italian hospital staff. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.123, 2000.

97. PANA, M.; GHITA, M.; SILAGHI, E.; PAPAGHEORGHE, R.; VASILE, L. Evaluation of antimicrobial resistance in staphylococci isolated at three hospitals in Romania from jan1 to aug 31,1999. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21, p.123, 2000.

98. PANLILIO, A.; CULVER, D.H.; GAYNES, R.P.; BANERJEE, S.;HENDERSON, T.S.; TOLSON, J.S.; MARTONE, W.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals,1975-1991. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.13, p.582-586, 1992.

99. PAPIA, G.; LOUIE, M.; TRALLA, A.; JONHSON, C.; COLLINS, V.; SIMOR, A.E. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: Is it cost effective? **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.20, p.473-477, 1999.

100. PARKER, M.T. **The significance of phage-typing patterns in Staphylococcus aureus. In:** Easmon,C.S.F.; Adalam, C., eds. Staphylococci and Staphylococcal infections. London: Academic Press, 1983, v.1, p.33-62.

101. PEREIRA. M.C.G.; HANNA, G.; RICHTMANN, K.; KUSAKANO, E.J.V.; SHAMATAI, Y.; MENDONÇA, J.S. **Perfil atual da sensibilidade de bactérias aos antimicrobianos usuais: análise de 1841 amostras de secreções, sangue, urina e liquor**. Apresentado no 24 Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; de 28 de fevereiro a 3 de março de 1988. Manaus – Brasil.

102. PERL, T.M.; GOLUB, J.E. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating S. aureus nasal carriage. **Ann Pharmacother**, v.(32) Supl. s7 –s16, 1998.

103. PFALLER, M. A. Chromosomal restriction fragment analisys by pulsed-field gel electrophoresis. In Isemberg, HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington, **American Society for Microbiology**, 1993.

104. PITTET, D. Improving Compliance with hand hygiene in hospitals. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21, p.381-386, 2000.

105. PRADE, S.S.; OLIVEIRA, S.T.; RODRIGUEZ, R. et al. Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Rev Controle Inf Hosp.**, v.2, p.11-25, 1995.

106. PROAHSA – **Boletim de indicadores. Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde do HC da FMUSP e da EAESP da Fundação Getúlio Vargas**, v.8, p.1-4, 2000.

107. PROJETO DE RESISTÊNCIA BRASIL, Página da Web. http://www.epm.br/medicina/dipa/lenc/matdidatico.html , 05.11.2000 .

108. PUGLIESE, G.; FAVERO, M.S. Draft Plan to combat antimicrobial resistance in Medical News. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.21, p.546, 2000.

109. RODRIGUES, E.A.C.; MENDONÇA, J.S.; AMARANTE, J.M.B.; ALVES FILHO, M.B.; GRINBAUM, R.S.; RICHTMANN, R. **Infecções Hospitalares Prevenção e Controle**. São Paulo: Sarvier, 1997, p.25.

110. RODRIGUES, J.N.; AMARAL, J.L.G.; LEME, I.L.; PIGNATARI, A; WEY, S.; HOLLIS, R.; PFALLER, M.A.; JONES, R.N. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility testing – testing of quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in Brazil. **Diagn Microbiol Infect Dis**., v.16, p.9-16, 1993.

111. SADER, H.S.; PIGNATARI, A.C.; HOLLIS, R.J.; LEME, I.; JONES, R. Oxacillin and quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil: a multicenter molecular epidemiology study. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.14, p.260-264, 1993.

112. SANFORD, M.D.; WIDMER, A.F.; BALE, M.J.; JONES, R.N.; WENZEL, R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin Infect Dis**., v.19, p.1123-1128, 1994.

113. SANTOS, B.M.O. **Prevalência de portadores sãos de *Staphylococcus aureus* entre pessoal profissional de saúde de um hospital geral escola**. São Paulo: Dissertação (Mestrado)- Escola de Enfermagem da USP., 1977.

114. SANTOS, B.M.O.; SOLÉ-VERNIN, C. Papel epidemiológico dos portadores sãos de *Staphylococcus aureus* como fonte de infecção. **Rev. Inst. Med. Trop**., São Paulo, v.23, n.5, p.217-224, 1981.

115. SANTOS FILHO, L. **História geral da medicina brasileira,** vol 2. Editora Hucitec Edusp, São Paulo, 1991, 680p.

116. SCHENTAG, J.J.; HYATT, J.M.; CARR, J.R.; PALADINO, J.A.; BIRMINGHAN, M.C.; ZIMMER, G.S.; CUMBO, T.J. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), How treatment of MRSA infections has selected for Vancomycin-resistant Enterococcus faecium, and the importance of antibiotic management and infection control. **Clin Infect Dis**., v.26, p.1204-1214, 1998.

117. SCHLAES, D.M.I GERDING, D.N.; JOHN, J.F. Jr.; CRAIG, W.A.; BORNSTEIN, D.L.; DUNCAN, R.A., et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol., v.18, p.275-291, 1997.

118. SHERETZ, R.J.; REAGAN, D.R.; HAMPTON, K.D.; ROBERTESON, K.L.; STREED, A.S.; HOEN, H.M.; THOMAS, R.; GWALTNEY, JR. J.M. A cloud adult: The *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. **Ann Intern Med**; v.(124), p.539-547, 1996.

119. SMITH, T.L.; PEARSON, M.L.; WILCOX, K.R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M.V.; DUNN, B.R.; TENOVER, F.C.; ZERVOS, M.J.; BAND, J.D.; WHITE, E.; JARVIS, W.R. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **N Engl J Med**., v.340, p.493-501, 1999.

120. SORENSEN, T.L.; MONNET, D. Control of antibiotic use in the community: The Danish experience. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.387-389, 2000.

121. STRAUSBAUGH, L.J.; JACOBSON, C.; SEWELL, D.L.;, POTTER, S.; WARD, T.T. Antimicrobial therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents and staff of a veterans affairs nursing home care unit. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.13, p.151-159, 1992.

122. STRUELENS, M..J.; DEPLANO, A.; GODARD, C.; MAES, N.; SERRUYS, E. Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis**. J Clin Microbiol**. v.30, n.10, p.2599-2605, 1992.

123. TAMBYAH, P.A.; KUMARASINGHE, G.; CHOW, C.; LIEW, H.Y.; YOW, K.L. Antibiotic use and antimicrobial resistancein nosocomial pathogens: longitudinal surveillance data suggests that we can go back to previously popular but currentely under-used regimes. **Infect Control Hosp Epidemiol**., v.21, p.92, 2000.

124. TENOVER, F.; ARBEIT, R.; GOERING, R.; MICKELSEN, P.A.; MURRAY, B.E.; PERSING, D.H.; SWAMINATHAN, B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. **J. Clin. Microbiol**., v.33, n.9, p.2233-2239, 1995.

125. TENOVER, F.C.; ARBEIT, R.D.; GOERING, R.V. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. v.18, n.6, p.426-438, 1997.

126. THORWALD, J. **O século dos cirurgiões** . São Paulo: Hemus Livraria Editora, p.281-283 S/D.

127. TRABASSO, P.; TRESSOLDI, A.T.; DANTAS, S.R.P.E.; PADOVEZE, M.C.; VON NOVAKONSKI, A. Daily prevalence of multi-drug resistant bacteria in a brazilian univ. hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.21, p.133, 2000.

128. TRILLA, A.; MARCO, F.; MARTINEZ, J.A.; SALLES, M.; ZARAGOZA, M.; HORCAJADA, J.P.; BAYAS, J.M.; SORIANO, E.; JIMENEZ DE ANTA, M,T. Clinical and molecular epidemiology of MRSA infections over a 10-year period. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21, p.124, 2000.

129. U.S. Public Health Service Communicable Diseases Center and The National Academy of Sciences National Researche Council. Proceedings of the Conference on Relation of the Environment to Hospital to Hospital-Acquired Staphylococcal Disease, Atlanta, Dec.1-2,1958. Atlanta: **Centers for Diseases Control**, 1958.

130. VASQUEZ, J.E.; WALKER, E.S.; FRANZUS, B.W.; OVERBAY, B.K.; REAGAN, D.R.; SARUBBI, F.A. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Vetterans' Affairs Hospital. **Infect Control Hosp Epidemiol.**, v.21, p.459-464, 2000.

131. VENEZIA, R.A.; DAMARACKI, B.E.; EVANS, A.M.; PRESTON, K.E.; RAYMOLL, GRAFFUNDER, E.M. Fluoroquinolones enhance the expression of high level Oxacillin resistant *Staphylococcus aureus.* **Infect Control Hosp Epidemiol** ., v.21, p.124, 2000.

132. WENZEL, R.P. Healthcare workers and the incidence of nosocomial infection: can treatment of one influence the other?- A brief review. **J Chemother**., v.(6) Supl.suppl, p.s33-s40, 1994.

133. WEINSTEIN, R.A. Nosocomial infection update. Emerg Infect Dis., v.4, p.416-420, 1998.

134. WILLIAMS, J.D.; WALTHO, C.A.; AYLIFFE, G.A.J.; LOWBURY, E.J.L. Trials of five antibacterial creams in the control of nasal carriage of *Staphylococcus aureus.* **Lancet**, v.8, p.390-392, 1967.

ANEXOS

ANTIBIOGRAMAS DA AMOSTRA DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE – 1996

Nº	AMICACINA	AMPICILINA	CEFALOTINA	CEFOTAXIMA	CIPROFLOXACINA	CLINDAMICINA	CLORANFENICOL	COTRIMOXAZOL	ERITROMICINA	GENTAMICINA	OXACILINA	PENICILINA	RIFAMPICINA	TETRACICLINA	TOBRAMICINA	VANCOMICINA
47	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
73	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S	R	R	S
57	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
194	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S
64	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S
174	S	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
176	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	R	S	R	R	S
145	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	R	S
82	S	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	R	S	S	R	S
55	S	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	R	S	R	R	S
171	S	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S	S	R	S
98	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S
125	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	R	S
54	R	R	S	S	S	S	R	R	S	R	S	R	S	R	R	S
65	S	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S
8	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S	R	S
1	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	R	R	S
22	S	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S	R	S
7	S	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	S
3	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S	R	R	S
188	S	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	R	S	S	R	S
46	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	S
12	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S
115	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	R	S
16	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	S
142	S	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
10	S	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
104	S	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S
130	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
121	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
26	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
133	S	R	S	S	S	R	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
15	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
153	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
70	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
21	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S

ANTIBIOGRAMAS DA AMOSTRA DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE – 1996

126	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
192	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
197	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
91	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
96	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
83	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
90	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
79	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
74	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
45	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
35	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
17	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
157	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
117	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
128	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
135	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
137	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
141	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
134	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
159	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
160	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
164	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
116	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
108	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
81	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

ANTIBIOGRAMAS DA AMOSTRA DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE – 1999

Nº	AMICACINA	AMPICILINA	CEFALOTINA	CEFOTAXIMA	CIPROFLOXACINA	CLINDAMICINA	CLORANFENICOL	COTRIMOXAZOL	ERITROMICINA	GENTAMICINA	OXACILINA	PENICILINA	RIFAMPICINA	TETRACICLINA	TOBRAMICINA	VANCOMICINA
91	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
112	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
108	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
93	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S	R	S
109	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
90	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
104	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
94	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
111	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
101	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
14	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
2	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
43	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
42	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
38	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
48	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
3	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
15	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
20	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S
29	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
1	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
54	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S
53	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
65	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
61	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
55	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
69	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
56	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
88	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	S	R	S
75	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
82	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
21	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
195	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
209	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
206	S	R	S	S	S	R	R	S	R	S	S	R	R	S	R	S

ANTIBIOGRAMAS DA AMOSTRA DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE – 1999

204	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
201	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
198	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
193	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
207	S	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S	R	R	R	R	S
191	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
189	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
184	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
170	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
179	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
109	S	R	S	S	S	R	S	S	R	R	S	R	S	S	R	S
180	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
173	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S
133	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
144	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	R	R	S
146	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
150	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
152	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
153	S	R	S	S	S	S		S	S	S	S	R	S	R	S	S
155	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
156	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
120	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
126	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
118	S	R	S	S	R	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
117	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R	S
135	S	R	S	S	R	R	R	S	R	S	S	R	S	S	S	S
129	S	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S
128	S	R	S	S	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S	S
121	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
134	S	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S
110	S	R	S	S	S	R	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
116	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
211	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
212	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
215	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
216	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
227	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
229	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
232	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
234	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
238	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
240	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
243	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S

ANTIBIOGRAMAS DA AMOSTRA DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE – 1999

245	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
247	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
248	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
249	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S
257	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
259	S	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S	R	S	S	S	S
260	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
263	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	S
287	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	S
RFM	S	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	R	S	R	S	S
HT	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NDA	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S

RESULTADO DE FAGOTIPAGEM DE 19 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA AMOSTRA 1996

CEPAS	RTD	100 RTD	*GRUPO FÁGICO*
01	90/53/83/932	90/52^{A}/74/53/83^{A}/932/D11	I - III e FE
15	29/52/52A/79/80/95/ 83C/D11/83A	29/52/52A/79/80/95/83C/D11/ 83^{A}	I –III- FE e NC
29	3A/3C/35/71	3A/3C/35/71	II
38	89/90/53/83^{A}/83C/ 932/D11	89/90/29/52^{A}/79/53/83^{A}/83C 932/D11	I – III e FE
53	84	84	III
90	83C/D11	90/83^{A}/83C/D11	III e FE
91	47/83C	47/83C	III
118	29/52/83C/D11	29/52/83C/D11	I - III e FE
121	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
135	3^{A}/3C/55/71	3A/3C/55/71	II
173	90/932	89/90/932	FE
179	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
184	95/HK2	95/HK2	NC e FE
189	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
193	29	29	I
215	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
232	3^{A}/3C	3^{A}/3C	II
260	3^{A}/3C	3^{A}/3C	II
NAP	83^{A}/83C/D11	83A/83C/D11	III e V

RESULTADO DE FAGOTIPAGEM DE 19 CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DA AMOSTRA 1999

CEPAS	RTD	100 RTD	*GRUPO FÁGICO*
01	83A++/85++932+	83-A++/85++/932+/D11±	III e FE
15	29++/52++/79++/80+/-	29++/52++/79++/80++	I
29	29±/52+/79+/80++/81+	29++/52++/52-S+/79++/80++/81+	I
38	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
53	52++/79+/80++	52++/52^{A}++/79++/80++/81+	I
90	52+/79+	29+/52++/52-A++/79++	I
91	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
118	52-A±/77/±/±79	52-A+77++/79++/932+	I e FE
121	29±	29++	I
135	3-A±/3-C±/71±	3-A±/3-C±/71+/55±	II
173	932±	932±	FE
179	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
184	29+	29++/52±	I
189	52+	29++/52+	I
193	29++/52++/79/80++	29++/52++/52-A+/79++/80++/83±	I
215	29±	29+/81+	I
232	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
260	NÃO TIPÁVEL	NÃO TIPÁVEL	-
NAP	83-A±	83-A±/83-C±	III

ANTIBIOGRAMAS DE INFECÇÕES HOSPITALARES - 1996

Nº	AMICACINA	CEFALOTINA	GENTAMICINA	OXACILINA	PENICILINA	VANCOMICINA
1	S	S		S	R	S
2	S	R		R	R	S
3	S	S		S	S	S
4	S	S		S	R	S
5	R	R		R	R	S
6	-	S		S	S	S
7	S	R		R	R	S
8	S	S		S	R	S
9	R	S		S	-	S
10	S	S		S	R	S
11	S	S	S	S	R	S
12	R	R	R	R	R	S
13	S	S	S	S	S	S
14	S	S	S	S	R	S
15	S	S	S	S	R	S
16	R	R	R	R	R	S
17	S	S	S	S	S	S
18	S	S	S	S	R	S
19	R	R	R	R	R	S
20	S	S	S	S	R	S
21	S	R	R	R	R	S
22	R	R	R	R	R	S
23	R	R	R	R	R	S
24	S	R	S	R	R	S
25	S	S	S	S	R	S
26	S	R	S	-	R	S
27	R	R	R	R	R	S
28	R	R	R	R	R	S
29	S	S	S	S	R	S
30	S	S	S	S	R	S
31	R	R	R	R	R	S
Tes.	30	31	21	30	30	31
Res.	10	14	9	13	26	31
Sem.	20	17	12	17	4	0

ANTIBIOGRAMAS DE INFECÇÕES HOSPITALARES - 1999

Nº	AMICACINA	CEFALOTINA	GENTAMICINA	OXACILINA	PENICILINA	VANCOMICINA
1	S	S	S	S		S
2	R	R	R	R		S
3	S	S	S	S		S
4	R	R	R	R		S
5	S	S	S	S		S
6	S	S	S	S		S
7	S	S	S	S		S
8	S	S	S	S		S
9	S	S	S	S		S
10	S	S	S	S		S
11	S	S	R	S		S
12	S	S	S	S		S
13	S	S	S	S		S
14	R	R	R	R		S
15	S	S	S	S		S
16	S	S	S	S		S
17	S	S	S	S		S
18	S	S	S	S		S
19		S		S	R	S
20		S		S	R	S
21		S		S	R	S
22		R		R	R	S
23		S		S	R	S
24		S		S	R	S
25		R		R	R	S
26		S		S	R	S
27		S		S	R	S
28		R		R	R	S
29		R		R	R	S
30		S		S	R	S
31		S		S	R	S
32		S		S	R	S
33		S		S	S	S
34		S		S	R	S
35		R		R	R	S
36		R		R	R	S
37		S		S	R	S
38		S		S	R	S

ANTIBIOGRAMAS DE INFECÇÕES HOSPITALARES - 1999

39		S		S	R	S
40		S		S	R	S
41		S		S	R	S
42		R		R	R	S
43		R		R	R	S
44		R		R	R	S
45		S		S	R	S
46		S		S	R	S
47		S		S	R	S
48		S		S	R	S
49		S		S	R	S
50		S		S	R	S
51		S		S	S	S
52		S		S	R	S
53		S		S	R	S
54		S		S	R	S
55		S		S	R	S
56		S		S	R	S
57		S		S	R	S
58		S		S	R	S
59		S		S	R	S
Tes.	18	59	18	59	41	59
Res.	3	12	4	12	39	0
Sen.	15	47	14	47	2	59