

Efeito da infecção hospitalar da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina sobre a letalidade e o tempo de hospitalização

M. MOREIRA, E.A.S. MEDEIROS, A.C.C. PIGNATARI, S.B. WEY, D.M. CARDO

Serviço de Controle e Prevenção de Infecção Hospitalar e Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO - OBJETIVO. Determinar a letalidade atribuída à infecção hospitalar da corrente sanguínea (IHCS) por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (SARO) e seu efeito sobre o tempo de hospitalização.

CASUÍSTICA E MÉTODOS. Estudo tipo caso controle envolvendo 71 pares de pacientes adultos internados em hospital de ensino no período de janeiro de 1991 a setembro de 1992, pareados para os seguintes critérios: idade, sexo, doença de base, procedimento cirúrgico, mesmo período de risco e data de admissão.

RESULTADOS. A incidência de pacientes com sepse hospitalar por SARO representou 73,22% entre aqueles que desenvolveram bacteremia por *Staphylococcus aureus*. A taxa de letalidade dos casos foi de 56,33% (40/71). Oito controles morreram, o

que corresponde à taxa de letalidade de 11,26% (8/71). A letalidade atribuída à infecção hospitalar da corrente sanguínea por SARO foi de 45,07% (OR=17,0; IC 95%=3,58 - 202,26; p=0,000001). Os casos permaneceram, em média, 32,5 dias internados no hospital, enquanto que os controles 29,7 dias (p=0,32).

CONCLUSÕES. Observou-se elevada proporção de sepse por SARO entre todas as bacteremias por *Staphylococcus aureus*. A IHCS por SARO acarreta, por si só, uma alta taxa de letalidade, independentemente da doença que causou a internação, sem contudo, aumentar o tempo de permanência hospitalar.

UNITERMOS - Sepse. Mortalidade. *Staphylococcus aureus*. Infecção hospitalar.

INTRODUÇÃO

Na última década os microorganismos gram-positivos, em especial o *Staphylococcus aureus*, emergiram como importantes agentes causadores de infecção da corrente sanguínea¹⁻⁴. Estas infecções acometem pacientes em todas as faixas etárias, com maior frequência nos extremos de idade e apresentam pior prognóstico em pacientes com idade acima de 50 anos⁵⁻¹⁰. Entre as infecções hospitalares, as sepse por *Staphylococcus aureus* são responsáveis por elevada morbidade e mortalidade^{8,10,11}.

As primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (SARO) foram descritas na década de 60^{12,13} porém este microorganismo tornou-se importante causa de infecção hospitalar no início da década de 70, quando começaram a ser descritos os primeiros surtos^{14,15}. Depois de 1975, o SARO tornou-se problema nos Estados Unidos da América, com aumento no número de surtos em várias instituições^{16,17} e hoje são endêmicos em muitos hospitais¹⁸⁻²⁵, contribuindo, inclusive, com o aumento das taxas de infecção hospitalar²⁵.

No Brasil, o SARO é responsável por 26,6 a 71% das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em diversos hospitais do país²⁶⁻²⁹. Sader *et al.*, em 1994, identificaram uma cepa de SARO de origem comum entre diversas instituições brasileiras,

sugerindo que exista transmissão interhospitalar desse microorganismo.

Relatos do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de 1982 sugeriam que as infecções por SARO envolviam, predominantemente, grandes centros terciários de referência e as instituições universitárias³⁰. Porém, dados mais recentes, mostram que 96% dos hospitais nos EUA que fazem vigilância epidemiológica, tiveram pacientes com infecção por SARO no período de 1987 a 1989²⁴.

Sabemos que as infecções por SARO apresentam alta letalidade, variando entre 4,5 a 50%^{24,31-35} e se considerarmos especificamente as bacteremias, estas variam de 5 a 47%, dependendo das unidades estudadas e do tratamento instituído³⁵⁻⁴⁴.

Atualmente, a incidência de infecções por este microorganismo continua alta, e estudos vêm demonstrando que o SARO apresenta letalidade maior que os *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina (OSSA)^{45,46}. Romero-Vivas *et al.*, em 1995, demonstraram através de um estudo que houve relação entre mortalidade e resistência à oxacilina.

Conterno, em 1994, no Hospital São Paulo, Brasil, demonstrou que o *Staphylococcus aureus* foi um agente importante das bacteremias, principalmente hospitalares, que a letalidade foi elevada e que o SARO foi identificado como fator de risco independente para a letalidade.

Poucos trabalhos têm avaliado o efeito da IHCS por SARO sobre a letalidade e o tempo de hospitalização.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Hospital São Paulo

O Hospital São Paulo (HSP), instituição de ensino da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), tem aproximadamente 660 leitos, distribuídos em 25 enfermarias de diversas especialidades e presta assistência médica à população local, de outros municípios do estado e do país. Nos anos de 1991 e 1992 ocorreram 15.404 internações nas unidades estudadas do HSP, com um coeficiente de letalidade de 8.99%.

Planejamento do Estudo

Os casos foram obtidos a partir de revisão de relatórios mensais do Laboratório Central e da vigilância epidemiológica das infecções hospitalares realizada prospectivamente pelo Serviço de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar do HSP-UNIFESP, no período de janeiro de 1991 a setembro de 1992. Em posterior revisão de prontuários, obtivemos 93 pacientes com infecção hospitalar da corrente sanguínea (IHCS) por SARO, avaliados pelo antibiograma e internados em diversos setores do HSP, como as unidades de terapia intensiva, nefrologia, hematologia e outras unidades cirúrgicas e clínicas. Definiu-se como infecção hospitalar aquela que não estava presente no momento da internação, ou que apresentasse evidência de estar ligada a procedimento terapêutico como hemodiálise, diálise peritoneal, quimioterapia entre outros⁴⁷. Considerou-se hospitalar quando a hemocultura obtida, após 48 hs de internação, apresentou crescimento de microorganismo⁴⁸.

Foram excluídos do estudo dois pacientes que vieram transferidos de outro hospital, e dois por apresentarem falsa bacteremia. Este quadro foi definido como a presença de hemocultura positiva na ausência de sinais ou sintomas de infecção⁴⁸, ou ainda, quando o paciente ficou curado sem uso de antibiótico e, ainda, quatro pacientes que não estiveram internados na ocasião da bacteremia. No final da avaliação foram incluídos no estudo 85 pacientes.

Foi definido como caso o paciente adulto com pelo menos uma hemocultura positiva para SARO que tivesse apresentado tratamento com um glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) e evidência de sepses, definida pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas ou sinais: temperatura axilar maior que 38°C ou menor que 36°C; frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto; frequência respiratória maior que 20 incursões por minuto, PaCO₂ menor que 32 mmHg, hemograma com contagem de leucócitos superior a 12 000 ou inferior a 4 000 mm³.

Foi definido como controle o paciente internado no HSP-UNIFESP que não tivesse apresentado bacteremia para SARO durante o período de internação. Foram excluídos deste grupo pacientes com cultura positiva por SARO em qualquer outro sítio, sem relato de hemocultura negativa e os que foram tratados com vancomicina ou quinolona empiricamente por período maior de 24 hs. Os controles foram pareados para os seguintes critérios: mesmo sexo; diferença de idade não superior a 15 anos; similar diagnóstico na admissão hospitalar; similar diagnóstico secundário; similar procedimento cirúrgico; data de internação no hospital com diferença não superior a dois anos e similar período de risco definido como período de permanência hospitalar, em dias, igual ou superior ao período compreendido entre a admissão do paciente (caso) e o aparecimento da bacteremia pelo SARO.

Métodos Laboratoriais

A coleta de sangue para hemocultura foi realizada pela equipe de enfermagem, seguindo uma rotina que não foi alterada durante o período estudado.

Foi utilizado frasco contendo meio de *Triplic Soy Broth* - TSB (DIFCO) e placas de ágar sangue e os germes isolados identificados segundo as técnicas clássicas⁴⁹.

Utilizou-se a técnica Bauer e Kirby de difusão em disco na determinação da resistência à drogas antimicrobianas⁵⁰. O disco era impregnado com oxacilina na concentração de 1µg/disco e a resistência à oxacilina definida com um diâmetro de halo de inibição de crescimento igual ou inferior a 10 mm.

Análise Estatística

Para testarmos a hipótese de que a letalidade no grupo de pacientes com IHCS por SARO foi estatisticamente significativa aos controles, foi utilizado o teste de McNemar⁵¹. A duração da hospitalização dos pacientes para caso e controles foi estabelecida pelo teste de Wilcoxon⁵².

RESULTADOS

No período de janeiro de 1991 a setembro de 1992 foram diagnosticados 127 pacientes com IHCS por *Staphylococcus aureus*, e, destes, 93 (73,22%) por SARO. Excluindo os pacientes não internados, aqueles com falsa bacteremia e transferidos de outro hospital, foram analisados 85 pacientes.

Foi possível encontrar um controle para 71 dos 85 pacientes (83,52%). Os 14 casos restantes apresentavam diagnóstico pouco comuns, ou período prolongado entre a internação e o aparecimento da bacteremia, fatos que dificultaram o encontro dos controles.

Incidência

Dos 85 pacientes que apresentavam IHCS por SARO, 25 adquiriram a infecção quando interna-

Tabela 1 – Tempo (dias) de aparecimento da infecção hospitalar da corrente sangüínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina nos 71 casos internados no Hospital São Paulo - UNIFESP, no período de janeiro de 1991 a setembro de 1992

Tempo (dias)	Casos	
	Número	Porcentagem
0 ----- 2	10	14,08
3 ----- 10	16	22,53
11 ----- 20	22	30,98
21 dias e mais	23	32,39

Tabela 2 – Sucesso das variáveis pareadas dos pacientes com infecção hospitalar da corrente sangüínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, casos e seus controles, internados no Hospital São Paulo - UNIFESP, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1993.

Variáveis	Nº total de pares	Número atingido	Porcentagem de sucesso
Idade*	71	63	88,73
Sexo	71	65	91,54
Data de admissão	71	69	97,18
Similar período de risco	71	66	92,95
Diagnóstico de admissão**	71	71	100,00
Similar procedimento cirúrgico	31	26	83,87
Total	386	359	93,00

Fonte: Prontuários Médicos, HSP.

* Idade com diferença não superior a 15 anos

** Data de admissão com diferença não superior a 2 anos

dos em UTI, 20 pacientes em unidades cirúrgicas e 40 em unidades clínicas.

Tempo de aparecimento da infecção

Observamos uma média de 16,6 dias de internação para o aparecimento da infecção. Sendo que 63,38% dos pacientes apresentaram a infecção após 11 dias de internação.

Obtivemos um sucesso no pareamento entre casos e controles de 83,52% ou seja, foi possível encontrar um controle para 71 dos 85 pacientes; das variáveis utilizadas para o pareamento, houve uma taxa de sucesso de 93%, sendo que o diagnóstico de admissão alcançou sucesso de pareamento de 100% dos casos.

Letalidade

A taxa de letalidade dos casos foi de 56,33% (40 dos 71 casos morreram). Oito controles morreram, o que corresponde a taxa de letalidade de 11,26%. A letalidade atribuída à infecção hospitalar da corrente sangüínea por SARO foi de 45,07% ("Odds Ratio" = 17,0; Intervalo de Confiança de 95% = 3,58 - 202,26; p = 0,000001). Trinta e quatro casos morreram, enquanto os seus respectivos controles sobreviveram (tabela 3).

Tabela 3 – Letalidade dos 71 pares de pacientes, casos com infecção hospitalar da corrente sangüínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e seus respectivos controles, internados no Hospital São Paulo - UNIFESP, no período de janeiro de 1991 a setembro de 1992.

	Controles		
	Morreram	Sobreviveram	Total
Casos	Morreram 6	Sobreviveram 34	Total 40
	Morreram 2	Sobreviveram 29	Total 31
	Morreram 8	Sobreviveram 63	Total 71

Fonte: Prontuários Médicos HSP-UNIFESP.

Tabela 4 – Média, mediana, desvio padrão, tempo mínimo e máximo de permanência em dias no Hospital São Paulo, de pacientes casos com infecção hospitalar da corrente sangüínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e seus controles.

Estatística	Caso	Controle
Média	32,55	29,75
Mediana	26	27
Desvio padrão	24,42	20,15
Tempo mínimo	3	6
Tempo máximo	139	128

Tempo de Permanência Hospitalar

Os casos permaneceram em média 32,5 dias internados no hospital, enquanto que os controles 29,7 (p=0,32).

DISCUSSÃO

As infecções hospitalares da corrente sangüínea vêm apresentando um aumento na incidência em diversas regiões do mundo, principalmente em grandes hospitais e nos universitários⁵³.

As bactérias gram-positivas, especialmente o SARO, vêm contribuindo significativamente para o aumento das taxas de infecção hospitalar^{16,21,22,23,25,54,65,66}.

Em nosso estudo, o SARO representou aproximadamente 70% das infecções hospitalares da corrente sangüínea por *Staphylococcus aureus*. Esta incidência é considerada alta, quando comparada à estudos prévios, mesmo sendo o HSP- UNIFESP uma instituição de ensino de grande porte. Provavelmente, deve-se ao fato da grande utilização de antibióticos, e a não-adoção de medidas específicas de controle para SARO, por serem onerosas e difíceis de implantar.

Em nosso meio, os hospitais universitários de grande porte funcionam como centros de referências terciárias, recebendo grande número de pacientes transferidos com doenças graves, necessitando, muitas vezes, de procedimentos invasivos ou permanecendo em unidades de terapia intensiva, o

que facilita a disseminação do SARO, e portanto, aumentando a incidência de infecção hospitalar por esse agente⁵⁵.

Quando analisamos estudos específicos sobre bacteremia por *Staphylococcus aureus* encontramos que de 30 a 50% dessas infecções da corrente sanguínea ocorrem por SARO^{31,43,56,57}.

Em nosso estudo, todas as infecções estudadas por SARO foram hospitalares, dado este concernente ao encontrado por outros autores^{19,43}.

No período de aquisição da infecção, 29,41% dos pacientes estavam internados em unidade de terapia intensiva (UTI), mostrando a alta incidência deste agente nestas unidades, quer na vigência de surtos ou de forma endêmica⁶⁶⁻⁶⁹.

A média do tempo de aparecimento da sepsis hospitalar por SARO foi de 16,6 dias; 45 pacientes^{63,38} adquiriram a infecção após 11 dias de internação. Observa-se aumento após este período, pois geralmente os pacientes começam a apresentar complicações, necessitando ser submetidos à procedimentos diagnósticos e terapêuticos, que predis põem ao aparecimento da infecção. Os pacientes que adquiriram infecção precoce, entre 0 e 2 dias de hospitalização, vinham sendo submetidos à procedimentos hospitalares em regime ambulatorial. Um dos fatores de risco importante para a aquisição de infecção por SARO é o tempo prolongado de internação^{22,31,37,46,58,59,60}.

Não encontramos qualquer estudo controlado que tenha avaliado a letalidade atribuída e o tempo de hospitalização da sepsis hospitalar por SARO. Estudos controlados para a análise epidemiológica das infecções hospitalares são fundamentais para se estabelecer os reais efeitos dessas infecções sobre a evolução dos doentes. O pareamento tem a finalidade de reduzir a interferência de variáveis confundidoras, que poderiam influir na evolução do paciente.

Procuramos aproximar, em semelhança ao máximo casos e controles, sendo que dos 85 pacientes internados nas diversas unidades do hospital chegamos aos 71 melhores controles e não encontramos controle adequado para 14 pacientes. Assim, 79,77% da população que desenvolveu IHCS por SARO foi analisada.

Das 386 variáveis possíveis de pareamento, obtivemos sucesso em 359 (93%), o que leva a concluir que expostos e não-expostos são semelhantes no conjunto. O pareamento atingiu acima de 90% de sucesso nos critérios sexo, data de admissão, (com diferença não superior a 2 anos) e igual período de risco. O diagnóstico de admissão atingiu pareamento de 100%, sem contudo ter sido feito uma avaliação detalhada da gravidade da doença. Atingimos um sucesso de 88,73% no pareamento quanto à idade, sendo que a média das idades dos casos foi de 49,1 anos e dos controles foi de 48,5 anos, mostrando uma homogeneidade entre os grupos.

A letalidade no grupo de casos foi de 56,33% e no grupo controle de 11,26%. A letalidade atribuída a IHCS por SARO foi de 45,07%, "Odds ratio" de 17,0, Intervalo de Confiança de 95% (3,58 - 202,26; $p = 0,000001$). Isto significa que a sepsis adquirida durante a hospitalização traz em si mesma maior letalidade, independentemente das condições de base. O paciente com sepsis hospitalar por SARO tem aumentado em até 17,0 vezes o risco de morte devido ao efeito dessa infecção.

Esta letalidade atribuída à infecção hospitalar da corrente sanguínea por SARO foi a maior das descritas anteriormente para outros agentes,⁶¹⁻⁶⁴ sugerindo ser o microrganismo de alta virulência. Não estudamos detalhadamente a concomitância da infecção em outros sítios como pulmão, coração, sistema nervoso central como porta de entrada ou complicação da sepsis, mas sabe-se que nestas, a letalidade costuma ser maior que nas infecções cuja porta de entrada é o catéter venoso central.

Dados recentes mostram que as bacteremias por SARO apresentam características diferentes daquelas por OSSA e em análise estatística multivariada houve relação entre a mortalidade e a resistência a methicillina^{44,46}.

Ao analisarmos o tempo de permanência hospitalar, observamos que os casos permaneciam em média 32,5 dias, enquanto os controles 29,7 dias, não ocorrendo, portanto, aumento no tempo de internação exclusivamente atribuída a infecção hospitalar da corrente sanguínea por SARO.

Como o evento morte interrompe a internação, analisamos posteriormente o grupo de pares em que ambos, casos e controles, sobreviveram e mesmo com esta análise não notamos aumento estatisticamente significativo no período de permanência hospitalar dos casos. Provavelmente este fato ocorreu pois o pareamento foi muito rigoroso, ou seja, a escolha de controles com doença de base tão grave quanto aos casos implicou em maior número de complicações não infecciosas nestes pacientes, com prolongamento no tempo de internação.

Com este trabalho pudemos concluir que em nossa instituição existe elevada proporção de SARO dentre as bacteremias por *Staphylococcus aureus* que esta acarreta, por si só, uma alta taxa de letalidade, mostrando a necessidade de estudos para a implantação de medidas de controle desse microorganismo.

SUMMARY

The effect of bloodstream hospital infection by *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin on the mortality and the length of hospitalization

OBJECTIVES. To identify the attributed mortality rate of bloodstream hospital infection by *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (MRSA) and its effect on length of hospital stay.

DISIGN. Case-control study

SETTING. Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, a 660-bed, tertiary-care teaching hospital in São Paulo, Brazil.

PATIENTS. Seventy one adults patients with hospital-acquired MRSA bacteremia diagnosed between January 1, 1991, and September 30, 1992, and 71 MRSA-free controls were matched by the following criteria: age, sex, underlying disease, surgical procedure, same risk time and admission date.

RESULTS. The incidence of patients with hospital sepsis by MRSA accounted for 73.22% of the patients with hospital bloodstream infection by Staphylococcus aureus. The mortality rate of the cases was 56.33 (40/71) and 11.26 (8/71) of the controls. The attributable mortality rate was 45.07% (OR=17.0; IC 95%=3.58 - 202.26; p=0.000001). The length of hospital stay median time was of 32.55 days for the cases and 29.75 for the controls (p = 0.32).

CONCLUSION. A high level of sepsis by MRSA was observed in all the Staphylococcus aureus bacteremia. The bloodstream hospital infection by MRSA itself does provide a high level of mortality independently from the patients base disease, without however, increasing their hospital length of stay. [Rev Ass Med Bras 1998; 44(4): 263-8.]

KEY WORDS: Sepsis. Mortality. *Staphylococcus aureus*. Cross infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salomão R, Castelo A, Pignatari ACC, Wey SB. Nosocomial and community acquired bacteremia: variables associated with outcomes. *Rev Paul Med* 1993; 111: 456-461.
2. CDC - Centers for Disease Control and Prevention - Nosocomial infections Surveillance/1980, 82. *C.D.C. Surveillance Summaries* 1983; 32: 155-65.
3. Morrison AJ Jr, Freer CV, Searcy MA, Landry SM, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect Control* 1986; 7: 550-3.
4. MacGowan JE Jr. Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985; 7(suppl.3): S357-S370.
5. Shah M, Watanakunakorn C. Changing patterns of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci* 1979; 278: 115-21.
6. Mirimanoff RO, Glauser MP. Endocarditis during *Staphylococcus aureus* septicemia in a population of non-drug addicts. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1.311-13.
7. Bryan CS, Kirkhart B, Brenner ER. Staphylococcal bacteremia: current patterns in nonuniversity hospitals. *South Med J* 1984; 77: 693-6.
8. Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. *Staphylococcus aureus* bacteremia: 400 episodes in St. Thomas's Hospital. *Br Med J* 1984; 288: 300-303.
9. Libman H, Arbeit RA. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Inter Med* 1984; 114: 541-5.
10. Watanakunakorn C, Chan SJ, Demargo DG, Palmer JA. *Staphylococcus aureus* bacteremia: significance of hyperbilirubinemia. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 195-203.
11. Mylotte JM, McDermott; Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus*. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 891-907.
12. Jevons MP "Celbenim" Resistant Staphylococci. *Br Med J* 1961; 1:124.
13. Parker MT, Hewitt JG. Methicillin-resistant in *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1970; 1: 800-804.
14. Barret FF, McGehee RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med* 1968; 279: 441-8.
15. O'toole RD, Drew WL, Dahlgren BJ, Beat HN. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: infection-observations in hospital and nursing home. *JAMA* 1970; 213: 257-63.
16. Boyce JM, Causey WA. Increasing occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control* 1982; 3: 377-83.
17. Casewell MW. Epidemiology and control of the "modern" methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1986; 7:1-11.
18. Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1968; 5: 740-5.
19. Kayser FH, Mark TM. Methicillin-resistant Staphylococci. *Am J Med Sci* 1972; 264: 197-205.
20. Boyce JM, Landry M, Deetz TR, Dupont HL. Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Control* 1981; 2: 110-16.
21. Linneman CC, Mason M, Moore P, Korfhagen TR, Stanek JL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experience in a general hospital over four years. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 941-50.
22. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 309-317.
23. Opal SM, Mayer KH, Stemberg MJ, Blazek JE, Mikolch DJ, Dicknsheets L, Lyhte LW, Trudei RR, Musser JM. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers in an epidemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 479-85.
24. Boyce JM. Patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 79-82.
25. Stamm AM, Long MN, Belcher B. Higher overall nosocomial infection rate because of increased attack rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 1993; 21: 70-4.
26. Levy CE, Montelli AC, Furtado JS *et al*. Resistência a drogas em cepas bacterianas de pacientes de serviços hospitalares: laboratório de referência do sistema COBA. *Rev Microbiol* 1991; 22: 21-7.
27. Nunes, M.R.C.M.; Magalhães, P.P.; Farias, L.M.; Lima, M.C. - *Staphylococcus aureus* multi-resistente em infecções hospitalares no Hospital Getúlio Vargas - Teresina - Piauí. *Iz. Congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar R, Recife, 1994, p.82.*
28. Rezende, E.M.; Starling, C.E.F.; Couto, B.R.G.M.; Riegg, E.; Prado, I. - Prevalência de *Staphylococcus aureus* multi-resistente em hospitais gerais de Belo Horizonte. *Iz. Congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar, Recife, 1994. p. 83.*
29. Costa JM, Ramos IB, Carvalho DJ, Dias Jr R. Análise da sensibilidade de *Staphylococcus aureus* hospitalar aos antimicrobianos no período de 1988 a 1993. *Iz. Congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar, 4, Recife, 1994. p.83.*
30. Haley RW, Highrower AW, Khabbaz RF, Thornsberry C, Martone WJ, Allen JR, Hugher JM. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals: Possible role of the house staff-patient transfer circuit. *An Inter Med* 1982; 97: 297-308.
31. Locksley RM, Cohen ML, Quin TC, Tompkens LS, Coyle MB, Kerihara J.M., Counts GW. Multiple-resistant *Staphylococcus*

- aureus*: introduction transmission and evolution of nosocomial infection. *An Intern Med* 1982; 97: 317-24.
32. Jambon MF, Beuscat C, Meyron M, Roue R. et le Geiss. Infections graves à Staphylocoques dorés résistants à la méticilline. *La Press Med* 1993; 22: 909-13.
 33. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Arisa J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 96-102.
 34. Coello R, Jiménez J, García M, Arroyo P, Minguez D, Fernández C, Cruzet F, Gaspar C. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 74-81.
 35. Jerningan JA, Clemence MA, Stott GA, Tittus MG, Alexander CH, Palumbo CN, Farr BM. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a University Hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 686-96.
 36. Crossley R, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strat R. An outbreak of infection caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: I clinical studies. *J Infect Dis* 1978; 139: 273-9.
 37. Peacock JE, Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980; 93: 532-62.
 38. Griebble HG, Krause SL, Pappas SA, Diconstanzo MB. The prevalence of high-level methicillin resistance in multiply resistant hospital Staphylococci. *Medicine* 1981; 60: 62-9.
 39. Linneman CC, Mason M, Moore P, Korfhagen TR, Stanek JL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: experience in a general hospital over four years. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 941-50.
 40. Sorrel TC, Packham DR, Shanker S, Folds M, Meinro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 344-50.
 41. Lewis E, Saravolatz LA. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control* 1985; 13: 109-14.
 42. Hunt JL, Purdue GF, Tuggle DW. Morbidity and mortality of an endemic pathogen: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 1988; 156: 524-8.
 43. Cheng AF, French GL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Hong Kong. *J Hosp Infect* 1988; 12: 91-101.
 44. Conterno LO. Fatores de risco para letalidade da bacteremia por *Staphylococcus aureus*. São Paulo, 1994 Tese (mestrado) Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. p96.
 45. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizán M, Martínez-Ferrer M. Colonization of an infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 20-8.
 46. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1.417-23.
 47. Garner JS, Jarvis WR, Hemori JG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
 48. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: Wenzel RP. *Prevention and control of nosocomial infection*. 2 ed Baltimore, Williams & Wilkins. 1993 p.512-555.
 49. Kloos WE & Jorgensen JH. Staphylococci. In: Lennette EH, Balows A, Hauseler W J, Shadomy HJ, *Manual of clinical microbiology*. 4 ed, Washington, American Society for Microbiology 1985 p.143-153.
 50. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 493-6.
 51. Fleiss JL. The analysis of data from matched samples. In: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York, John Wiley and Sons, 1981, p.113-9.
 52. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. Second Edition. New York, John Wiley & Sons, Inc. 1980, p.363-4.
 53. Banerjee SN, Emori TG, Culver DL, Gayner RP, Jarvis WR, Horen T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ & NNIS Secular trends in nosocomial primary bloodstream infection in the United States. 1989. *Am J Med* 1991; 91 (suppl.3b): S86-S89.
 54. Boyce JM, White RL, Spruell EY. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosomial Staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983; 148: 763 .
 55. Sader SS, Pignatari AC, Richard JH, Ronald NJ. Evaluation of interhospital spread of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis of chromosomal DNA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 320-3.
 56. Keone CT, Cafferkey MT. Reemergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe infections. *J Infect* 1984; 9: 6-16.
 57. Rinland D. A comparirison of methicillin-resistant (SARO) and methicillinsusceptible (OSSA) *Staphylococcus aureus* bacteremias. In: Annual Meeting Infection Disease Society 31°. New Orleans/USA, 1993. *Abstracts*. IDSA annual meeting, 1993 p.154. (Abstract, 27a)
 58. Crossley K, Landesman B, Zarke D. An outbreak of infection caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: II epidemiologic studies. *J Infect Dis* 1979; 139: 280-7.
 59. Rinland D. Nosocomial infections with methicillin and tobramycin resistant *Staphylococcus aureus*: implication of physiotherapy in hospital - wide dissemination. *Am J Med Sci* 1985; 290: 91-7.
 60. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus*: detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 901-3.
 61. Rose R, Hunting KJ, Townsend TR, Wenzel RP. Morbidity mortality and economics of hospital acquired bloodstream infections: a controlled study. *South Med Jr* 1977; 70: 1.267-9.
 62. Spengler RF & Grenough WB. Hospital cost and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978; 240:2.455-8.
 63. Wey SB, Mori M, Pjallei M A, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital - acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2.642-5.
 64. Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital Stay and mortality attributed to nosocomial enterococcol bacteremia: A controlled study. *Am J Infect Control* 1989; 17: 323-9.
 65. Struelens MJ, Mertens R. National survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals: Detection methods, prevalence trends and infection control measures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 56-62.
 66. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50-5.
 67. Witte W, Braulke Ch, Heuck D, Cuny C. Analysis of nosocomial outbreaks with multiply and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARO) in Germany: implications for hospital hygiene. *Infection* 1994; 22(suppl.2): S128-S134.
 68. Blumberg LH, Klugman KP. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in high-risk areas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 82-5.
 69. Valls V, Gómez-Herruz P, González-Palacios R, Cuadros JA, Romanyk JP, Ena J. Long- term efficacy of a program to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 90-5.