

**PAULA MARQUES DE VIDAL**

**Fatores associados à infecção de corrente  
sangüínea por *Staphylococcus aureus*  
portador de SCCmec tipo IV**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientador: Profa. Dra. Anna Sara Shafferman  
Levin

São Paulo

2007

**PAULA MARQUES DE VIDAL**

**Fatores associados à infecção de corrente  
sangüínea por *Staphylococcus aureus*  
portador de SCCmec tipo IV**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

Orientador: Profa. Dra. Anna Sara Shafferman  
Levin

São Paulo

2007

*Ao meu amor José, companheiro em  
todos os momentos.*

À minha orientadora Anna Sara, pelas horas de dedicação e paciência.  
Minha admiração por sua inteligência e exemplo de profissionalismo.

Aos meus pais, Ney e Lícia, pelo incentivo.

À Dra. Ana Maria Onça, pelo apoio em momentos muito importantes.

Aos pacientes, motivo principal deste trabalho.

Ao Ivaldo Olímpio da Silva, pela ajuda na análise estatística.

Às secretárias da pós-graduação Roseli Santo e Rosemeire Ribeiro, pelas orientações prestadas.

À secretária Sueli Sena, por toda a colaboração durante o trabalho.

Aos funcionários do SAME do Instituto do Coração, Instituto da Criança e Instituto Central, que permitiram a revisão dos prontuários.

Aos meus amigos, Adriana Torres, Andrea Gurgel, Geraldine Madalosso, João Cruz e Najara de Andrade, pelo carinho.

À amiga Andréia Maruzo, que possibilitou horas livres para a realização deste trabalho.

Ao meu tio Lúcio de Almeida Resende (*In memoriam*), exemplo de dedicação à profissão como médico.

# SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1.INTRODUÇÃO.....	01
2.MECANISMO MOLECULAR DE RESISTÊNCIA À METICILINA.....	02
2.1 Proteínas Ligadoras de Penicilinas 2ª (PBP2A ou PBP') .....	02
2.2 Gene <i>mecA</i> e “Staphylococcal Cassete Chromosome” .....	03
3. <i>Staphylococcus aureus</i> RESISTENTE À METICILINA ADQUIRIDO NA COMUNIDADE (MRSA-AC).....	05
4. OBJETIVO .....	16
5. MÉTODOS.....	17
5.1 Local de estudo.....	17
5.2 Desenho do estudo.....	17
5.3 Definição de caso.....	17
5.4 Definição de controle.....	18
5.5 Variáveis estudadas.....	18
6. ANÁLISE DOS DADOS.....	25
7. RESULTADOS.....	26
7.1 Análise univariada.....	27
7.2 Análise multivariada.....	28
8. DISCUSSÃO.....	38
9. CONCLUSÃO.....	47
10. ANEXOS.....	48
10.1 Anexo A – CARTA DE APROVAÇÃO.....	48
10.2 Anexo B – FICHA DE PESQUISA.....	49
11. REFERÊNCIAS.....	53

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Ilustração dos vários tipos de SCC <i>mec</i> .....	05
<b>Figura 2</b> – Ilustração do teste D.....	14

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Classificação do tipo de cirurgia realizada de acordo com Crowe MJ et al .....24
- Tabela 2** - Características gerais dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação atual no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....29
- Tabela 3** - Estratificação por grupos de idade dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....30
- Tabela 4** - Classificação das infecções intra-hospitalares dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....30
- Tabela 5** - Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto Central do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....31
- Tabela 6** - Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....32

**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....32

**Tabela 8** - Classificação dos diagnósticos que motivaram a internação dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....33

**Tabela 9** - Classificação das doenças de base prévias à internação, dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....33

**Tabela 10** - Antimicrobianos usados, durante a internação atual, pelos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....34

**Tabela 11** - Antimicrobianos usados pelos pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, nos 12 meses que precederam a internação atual, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....34

**Tabela 12** - Tipos de cirurgias realizadas, durante a internação atual, pelos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no hospital das clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....35



**Tabela 13** - Tipos de cirurgias realizadas pelos pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, nos 12 meses que precederam a internação atual, incluídos no estudo caso-controle realizado no hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....35

**Tabela 14** - Análise univariada das variáveis dicotômicas associadas à presença do *S. aureus* SCCmec tipo IV resistente à oxacilina, em hemoculturas, no Hospital da Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003. ....36

**Tabela 15** - Análise univariada das variáveis contínuas associadas à presença do *S. aureus* SCCmec tipo IV resistente à oxacilina, em hemoculturas, no Hospital da Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....37

**Tabela 16.** Análise multivariada dos fatores associados à presença *S. aureus* SCCmec IV resistente à oxacilina em hemoculturas, no Hospital das Clínicas, durante o período de outubro de 2002 a setembro de 2003.....37

## RESUMO

VIDAL PM. Fatores associados à infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* portador de SCCmec tipo IV. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 66p.

*S.aureus* SCCmec type IV é prevalente em nosso hospital e mais de 10% das bacteremias nosocomiais por MRSA eram causadas por quatro clones diferentes de MRSA tipo IV. O objetivo deste trabalho foi identificar fatores associados à infecção de corrente sanguínea causada por MRSA tipo IV. O desenho do estudo foi de caso-controle não pareado (1:2). Os casos foram definidos como pacientes com infecção de corrente sanguínea intra-hospitalar causada por MRSA tipo IV e os controles como pacientes com infecção de corrente sanguínea intra-hospitalar causada por MRSA multi-resistente. Na análise univariada, idade < 1 ano, menor uso de antibióticos, menor frequência de uso de cateter venoso central e procedimentos cirúrgicos, menor número de doenças de base e menor pontuação de APACHE II à admissão e no dia da hemocultura positiva para MRSA, foram associados aos casos.. Na análise multivariada, idade < 1 ano (OR: 26.6; 95%IC: 2.6-274.1), menor número de doenças de base (OR: 0.13; 95%IC: 0.04–0.44), menor uso de antibióticos (OR: 0.05; 95%IC: 0.007-0.3) e menor frequência na realização de procedimentos cirúrgicos (OR: 0.18; 95%IC:0.04–0.81), foram estatisticamente significantes. MRSA SCCmec tipo IV é uma causa expressiva de infecção de corrente sanguínea intra-hospitalar e acomete uma população de pacientes menos doentes e submetidos a menos procedimentos invasivos e antibióticos, se comparados com os pacientes com MRSA multi-resistentes. Crianças menores de um ano de idade possuem maior risco e parecem ser uma fonte potencial de transmissão cruzada nesta população.

Descritores: *Staphylococcus aureus*, Fatores de Risco, Infecção Hospitalar

## SUMMARY

VIDAL PM. Factors associated with nosocomial bloodstream infections caused by *S. aureus* SCCmec type IV. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 66p.

*Staphylococcus aureus* SCCmec type IV is prevalent in our hospital and more than 10% of the nosocomial MRSA bacteremias were caused by 4 different type IV MRSA clones. To identify factors associated with nosocomial bloodstream infections caused by MRSA SCCmec type IV, we conducted a case-control study (1:2). Cases were patients with a nosocomial bloodstream infection due to MRSA SCCmec type IV. Controls were patients with a nosocomial bloodstream infection due to multi-resistant MRSA. There were 33 cases and 66 controls. In the univariate analysis, age < one year, less frequent use of antibiotics, less frequent use of central venous catheters and surgical procedures, smaller number of underlying diseases, and lower APACHE II score on admission and on the day of MRSA isolation were significantly associated with cases. Although the mean length of hospitalization before the isolation of MRSA was shorter among cases (27.5 versus 36.9 days), this was not statistically significant ( $P = .15$ ). In the multivariate analysis, age < one year (odds ratio [OR], 26.6; 95% confidence interval [CI], 2.6-274.1), smaller number of underlying diseases (OR, 0.13 per disease; 95% CI, 0.04–0.44), and less frequent use of antibiotics (OR, 0.05; 95% CI, 0.007-0.3) and surgical procedures (OR, 0.18; 95% CI, 0.04–0.81) were statistically significant. Type IV SCCmec MRSA is an expressive cause of nosocomial bloodstream infections and affects a patient population that is less ill and less frequently submitted to invasive procedures and antibiotics than multi-resistant MRSA. Children under one year are at higher risk and type IV MRSA seems to have the potential to spread through cross-transmission in this population.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Risk Factors, Nosocomial Infection

## 1.INTRODUÇÃO

As infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), também denominados resistentes à oxacilina, constituem, atualmente, um problema mundial para as instituições de saúde, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (Klevens et al., 2006). Segundo dados apresentados pelo *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNISS), mais de 50% das infecções causadas por *S. aureus* em UTIs são por MRSA (NNISS 2004). Em locais fora das UTIs, estas infecções ultrapassam 40% (NNISS 2004). Recentemente, houve um aumento de MRSA em infecções de pele e partes moles, acometendo pacientes previamente hígidos em ambientes extra-hospitalares (Fridkin et al., 2005).

Na era pré-antibiótica, *S. aureus* era responsável por altas taxas de mortalidade em infecções nosocomiais, atingindo 82% em estudo descrito em 1941, na Inglaterra (Skinner et al., 1941).

No início da década de 1940, após a introdução da benzilpenicilina, praticamente todos os *S. aureus* eram suscetíveis a esta droga, e havia a cura de várias doenças causadas por este agente, inclusive aquelas antes consideradas intratáveis (Oliveira et al., 2002).

Em meados dos anos 1950, *S. aureus* isolados em hemoculturas, mostraram alto nível de resistência à penicilina e esta droga foi considerada ineficaz para o tratamento de doenças causadas por este microorganismo. O mecanismo de resistência à penicilina envolvia uma penicilinase de localização plasmidial capaz de degradar a droga antes

que ela atingisse a bactéria. Inicialmente esta resistência influenciou as cepas nosocomiais e posteriormente atingiu também as cepas isoladas na comunidade (Oliveira et al., 2002).

Em 1957 já eram observadas cepas de *S. aureus* resistentes à estreptomicina, tetraciclina e eritromicina. Estes antibióticos haviam sido introduzidos pouco tempo antes na prática clínica (Jessen et al., 1969).

Em 1960, a metilina, uma penicilina semi-sintética, surgiu como opção de tratamento para *S. aureus* produtores de penicilinase. Porém, após um ano, já havia cepas resistentes à nova droga. Em 1963 foi descrito o primeiro surto nosocomial de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (Stewart et al., 1963). Nos Estados Unidos, houve um aumento de MRSA de 4% em 1980 para 50% no final da década de 90. Em alguns hospitais a resistência atingiu até 80% das cepas isoladas (NNISS 1999).

A emergência e disseminação global destas cepas devem ser vistas como um processo de evolução acelerado, direcionado pela pressão seletiva através da disponibilidade de diversos antimicrobianos introduzidos na prática clínica (Crisostomo et al., 2001).

## **2. MECANISMO MOLECULAR DE RESISTÊNCIA À METICILINA**

### **2.1 Proteínas Ligadoras de Penicilinas 2A (PBP2A ou PBP2')**

As PBPs são enzimas catalizadoras da reação de transpeptidação que permitem o entrelace das cadeias isoladas de peptidoglicanos, para a síntese da parede celular (Chambers et al., 1997). Os antibióticos beta-

lactâmicos são substratos análogos que se ligam às PBPs e bloqueiam sua função, havendo, portanto, formação de uma parede celular débil ou imperfeita que prejudica o desenvolvimento adequado da bactéria. O gene *mecA* codifica uma PBP com baixa afinidade aos antibióticos beta-lactâmicos, denominada PBP2' ou PBP2A e estabelece a resistência à metilina, oxacilina e todas as cefalosporinas (Utsui et al., 1985).

## **2.2 Gene *mecA* e “Staphylococcal Cassette Chromosome”**

A presença cromossomal do gene *mecA* é imprescindível para o *S. aureus* expressar resistência à metilina (Chambers et al., 1997). Katayama e colaboradores clonaram e sequenciaram a região ao redor do gene *mecA* presente nos cromossomos de MRSA e ausentes nos *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilina (MSSA) e identificaram um elemento genético denominado *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC*mec*) (Katayama Y et al., 2000). SCC*mec*, portanto, agrega o gene *mecA*, promovendo resistência bacteriana aos antimicrobianos. A origem deste gene é controversa, porém estudos sugerem que *Staphylococcus* coagulase-negativos foram responsáveis pela transmissão de *mecA* a *S. aureus* (Suzuki et al., 1993). Um gene *mecA* homólogo com 88% de semelhança aos aminoácidos ao *mecA* de MRSA foi identificado em *Staphylococcus sciuri*. O mecanismo de transmissão genética entre as espécies não está estabelecido (Chambers et al., 1997).

Após sequenciamento, cinco tipos de SCC*mec* foram identificados até o momento, denominados tipo I a V. O SCC*mec* é composto por dois componentes genéticos essenciais, o complexo *mec* (composto pela

*IS431* e os genes *mecA* e seus reguladores *mecl* e *mecR1*) e o complexo *ccr* (*Cassette Chromosome Recombinase*) que codifica recombinases sítio-específicas. O restante do DNA presente no SCCmec é denominado região “J” (J significa sucata – *junkyard* em inglês), que contém vários genes ou pseudogenes que aparentemente não são utilizados pela célula bacteriana (Ito et al., 2004).

O complexo *mec* possui os seguintes elementos estruturais:

a. *IS431* e *IS1272*: seqüências de inserção responsáveis pela codificação de genes adicionais determinantes de resistência (Katayama et al., 2001).

b. *mecR1* e *mecl*: genes reguladores da expressão de PB2A que codificam um receptor de membrana (*mecRI*) e um gene repressor (*mecl*) (Zhang et al., 2001)

c. *mecA*: gene que codifica a resistência a beta-lactâmicos através da expressão da PBP2A (Chambers et al., 1987).

Quatro classes de complexo *mec* foram identificadas de acordo com os agrupamentos estruturais (Figura 1) (Ito et al., 2004):

- Classe A, *IS431-mecA-mecR1-mecl*;
- Classe B, *IS431-mecA-mecR1-IS1272*;
- Classe C, *IS431 –mecA-mecR1- IS431*;
- Classe D, *IS431-mecA-mecR1*

O complexo gene *ccr* é responsável pela mobilidade do elemento SCCmec e *mecA* através de sítios de genes da recombinase “A”, “B” e “C”





procedimentos cirúrgicos, terapia antimicrobiana prolongada e proximidade de pacientes colonizados por MRSA (Salgado et al., 2003).

Entretanto, em 1993 houve o primeiro relato de MRSA-AC em pacientes australianos indígenas, sem exposição prévia a instituições relacionadas à saúde (Udo et al., 1993). Após publicação, concluiu-se que se tratava de MRSA diferente daquele hospitalar convencional e com possível transmissão comunitária.

Em 1995, foram observados alguns casos de MRSA em crianças sem fatores de risco prévios e com surgimento aparentemente na comunidade. Até aquele momento, relatos de casos como estes eram pouco freqüentes (Herold et al., 1998).

Em 1997, em Minesota, uma criança de sete anos de idade internou com abscesso de quadril e evoluiu com hemorragia pulmonar e óbito em 5 semanas, mesmo em vigência de antibioticoterapia. A cultura obtida da drenagem do abscesso foi positiva para MRSA, porém com sensibilidade a outras classes de antimicrobianos. A criança era previamente hígida e sem história de hospitalização recente. Nenhum familiar trabalhava na área de saúde ou morava em instituições assistenciais (CDC 1999).

Em 1998, em Dakota do Norte, uma criança de 16 meses foi admitida com quadro de choque séptico, petéquias e convulsões. Evoluiu para óbito após duas horas de internação hospitalar. Nas culturas de sangue e líquido cresceram MRSA sensíveis a múltiplas classes de antimicrobianos. A paciente não apresentava internações prévias e era

hígida. Nenhum familiar morava em instituições assistenciais ou trabalhava na área de saúde (CDC1999).

Em 1999, em Minesota, outra criança sem fatores de risco prévios foi internada com quadro de insuficiência respiratória e hemoptise. Evoluiu para óbito após sete dias, apesar do uso de antibióticos, e receber suporte ventilatório e hemodinâmico. As culturas do escarro, sangue e líquido pleural revelaram MRSA sensíveis a outras classes de antimicrobianos (CDC 1999).

No mesmo ano, em Dakota do Norte, uma criança de 16 meses, foi admitida com quadro de bronquiolite, vômitos e desidratação. Evoluiu com derrame pleural extenso e faleceu no segundo dia de internação. A hemocultura de entrada era negativa, porém nas culturas do líquido pleural e do sangue pós-morte, cresceram MRSA com sensibilidade a outros antimicrobianos. Assim como os pacientes anteriores, esta criança era previamente hígida e não apresentava internações recentes (CDC 1999).

Esses casos foram alarmantes para a comunidade científica, uma vez que eram crianças sem fatores de risco conhecidos para aquisição de MRSA e a evolução foi fatal em 100% dos casos. Pelo fato dessas infecções terem sido adquiridas na comunidade e não em ambiente intra-hospitalar, denominou-se o termo *S. aureus* adquirido na comunidade ou associado à comunidade (MRSA-AC).

Recentemente, vários estudos têm demonstrado um aumento na frequência de MRSA-AC em pacientes sem características

epidemiológicas descritas para a aquisição deste perfil de sensibilidade (Salgado et al., 2003).

Alguns autores acreditam que a denominação adequada seria *S. aureus* de surgimento na comunidade, porque simplesmente descreve a localização do paciente no momento em que o MRSA é identificado e não implica o local de origem (salgado et al., 2003).

Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), estabeleceram critérios para definir MRSA-AC: a) o paciente deve estar fora do ambiente hospitalar ou a cultura positiva deve ser colhida nas primeiras 48 horas de internação; b) o paciente não pode, durante um ano prévio à infecção, ter internações em hospitais ou instituições de assistência à saúde, realizar diálise ou cirurgia; c) o paciente não pode usar nenhum dispositivo invasivo (CDC 2003).

Apesar da designação de MRSA-AC, essas cepas não se restringem somente àquele ambiente, já que foram descritas como causas de infecções intra-hospitalares (Saiman et al., 2003; Regev-Yochay et al., 2005).

Cepas australianas de MRSA que não eram multiresistentes foram isoladas em hospitais e receberam a classificação de *Non-multiresistant Oxacillin-resistant S. aureus* (NORSA) (Okuma et al., 2002). Trindade e colaboradores descreveram a presença de *S. aureus* SCC*mec*IV em infecções intra-hospitalares de corrente sanguínea (Trindade et al., 2005).

Recentemente, a caracterização molecular do MRSA-AC tem sido aprofundada. Sabe-se que SCC*mec* tipo IV diverge dos tipos I, II e III por

apresentar um perfil de resistência somente a beta-lactâmicos e não a todas as outras classes de antimicrobianos, como os MRSA-AH (Ma et al., 2002). Adicionalmente, possui baixo peso molecular de 21 a 24 Kb e uma taxa de replicação mais rápida (Okuma et al., 2002; Ma et al., 2002). Essas características representam uma vantagem evolutiva para a persistência e disseminação destas cepas (Deresinsk et al., 2005).

A emergência de MRSA-AC foi observada em diversos países e por métodos moleculares foi possível identificar que as cepas MRSA-AC portam um novo SCC*mec* que foi denominado tipo IV e que estes isolados são geneticamente distantes das cepas intra-hospitalares (Robinson et al., 2004).

As cepas de MRSA-AC diferem das cepas MRSA-AH pelo padrão molecular do SCC*mec*, pelos genes de resistência e pelos fatores de virulência (Diederer et al., 2005).

Em 1932 Panton e Valentine descreveram uma citotoxina que causa destruição de leucócitos e necrose tecidual, através da ação sinérgica de duas proteínas denominadas “S” e “F”. Essa citotoxina foi denominada *Leucocidina Panton Valentine* (PVL). Essa toxina bicomposta (*lukS-PV* e *lukF-PV*) está presente em menos de 5% de *S. aureus* e associa-se principalmente a lesões de pele e mucosas e pneumonias necrotizantes graves (Lina et al., 1999). Em amostras de MRSA-AC essa citotoxina é mais freqüente (Diederer et al., 2005).

Vandenesch e colaboradores estudaram 117 cepas de MRSA-AC provenientes dos Estados Unidos e Europa e a presença de PVL foi

observada em todas elas. Não foi identificada nenhuma amostra MRSA-AH com o gene para codificar PVL. A distribuição de outros genes de toxinas foi específica para cada continente (Vandenesh et al., 2003).

Estudo da cepa MW2 isolada em 1998 em Dakota do Norte identificou 19 toxinas que não foram encontradas em cinco cepas MRSA-AH estudadas comparativamente (Baba et al., 2005). As enterotoxinas H e O também foram descritas nessa cepa e estão envolvidas em síndromes semelhantes à do choque tóxico (Baba et al., 2005).

A epidemiologia do MRSA está mudando e há uma preocupação constante com o surgimento dessas cepas na comunidade (Diederer et al., 2005). A prevalência de MRSA-AC varia amplamente devido às diferenças na definição e ao número reduzido de estudos que incluem técnicas moleculares. Entretanto, independentemente dessas dificuldades, sabe-se que a prevalência dessas cepas está aumentando gradativamente (Diederer et al., 2005). Carleon e colaboradores notaram uma substituição do *S. aureus* SCCmec II pelo *S. aureus* SCCmec IV, coincidindo com o aumento de quatro vezes na resistência à meticilina no período de 1998 a 2002. A origem predominante das amostras de *S. aureus* SCCmec IV era comunitária (76,9%) (Carleon et al., 2004).

Uma metanálise mostrou a prevalência de 1,3% de colonização por MRSA-AC entre membros da comunidade que apresentavam algum contato prévio com instituições de saúde. Ao analisar os estudos que excluía essa população, a prevalência se reduziu para 0,2% (Salgado et al., 2003).

MRSA-AC tem sido identificado como um problema e, às vezes, em caráter de surto, em algumas populações especiais como nativos do Alaska, presidiários, americanos nativos, participantes de competições esportivas, recrutas militares, mulheres puérperas, homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas e crianças, incluindo neonatos (Weber et al., 2005).

Naimi e colaboradores realizaram estudo prospectivo em 1100 cepas de MRSA. Dessas, 131 (12%) eram MRSA-AC e 937 (85%) era MRSA-AH e 32 (3%) não puderam ser classificadas pela ausência de informações (Naimi et al., 2003)..

Estudo recente evidenciou uma prevalência de MRSA SCC*mec* tipo IV em 50,7% dos pacientes admitidos com lesões de pele e partes moles. Destes, 27% tinham um ou mais fatores de risco para aquisição de MRSA (Moran et al., 2006).

Na Europa, estudo suíço revelou baixa prevalência de MRSA-AC (0,9/1000 admissões) (Rybak et al., 2005).

No Uruguai, foi descrito um surto, incluindo sete óbitos, causado por um clone de MRSA-AC diferente daquele predominante nos Estados Unidos, representado pela cepa MW2 (Ma et al., 2005).

No Brasil, Ribeiro e colaboradores descreveram os três primeiros casos de MRSA-AC. Dois pacientes apresentavam lesões de pele e um artrite séptica (Ribeiro et al. 2005). Porém, ainda não existem dados quanto à prevalência de MRSA na comunidade.

Alguns fatores de risco para MRSA-AC têm sido descritos, principalmente em vigência de surtos, como o uso prévio de antimicrobianos, baixo nível sócio-econômico, ambientes superpopulosos, compartilhamento de equipamentos esportivos e de uso pessoal, contato físico freqüente e presença de infecções de pele e partes moles (Weber et al., 2005).

As infecções por MRSA-AC podem ter manifestações múltiplas e variam desde infecções leves de pele e partes moles, que podem ser tratadas ambulatorialmente, a doenças invasivas, como choque séptico (Rybak et al., 2005).

As infecções de pele e partes moles são as apresentações clínicas mais freqüentes. A invasão e destruição tecidual podem levar ao surgimento de celulite, lesões necróticas e formação de abscesso (Maltezou et al., 2006).

A pneumonia necrotizante é uma apresentação clínica preocupante, pois caracteriza-se por quadros clínicos graves com infiltrado alveolar multilobular (Rybak et al., 2005). Diferentemente da pneumonia hospitalar por MRSA-AH, esses casos evoluem, em sua grande maioria, com empiema. A mortalidade é extremamente elevada e achados de necrópsia confirmam "Libertad" <lbermudeza\_6@hotmail.com>, acometimento bilateral do parênquima, associado à hemorragia necrotizante (Maltezou et al., 2006).

Sabe-se que as infecções invasivas estão frequentemente associadas à presença de PVL (Gillet et al., 2002; Francis et al., 2005).

Martinez e colaboradores, ao estudar osteomielite em crianças, observaram que a presença de PVL em amostras de MRSA-AC estava associada a maiores complicações como trombose venosa profunda e osteomielite crônica (Martinez-Aguilar et al., 2004).

Diferentemente de MRSA-AH que é multi-resistente, MRSA-AC é sensível à maioria de classes de antimicrobianos, exceto a beta-lactâmicos, representados pelas penicilinas e cefalosporinas (Baba et al., 2001).

O tratamento é baseado nas manifestações clínicas, considerando a gravidade e o local de infecção e o padrão de sensibilidade os antibióticos. A abordagem cirúrgica deve ser realizada sempre que houver necessidade, principalmente nos casos de coleções (Maltezou et al., 2006).

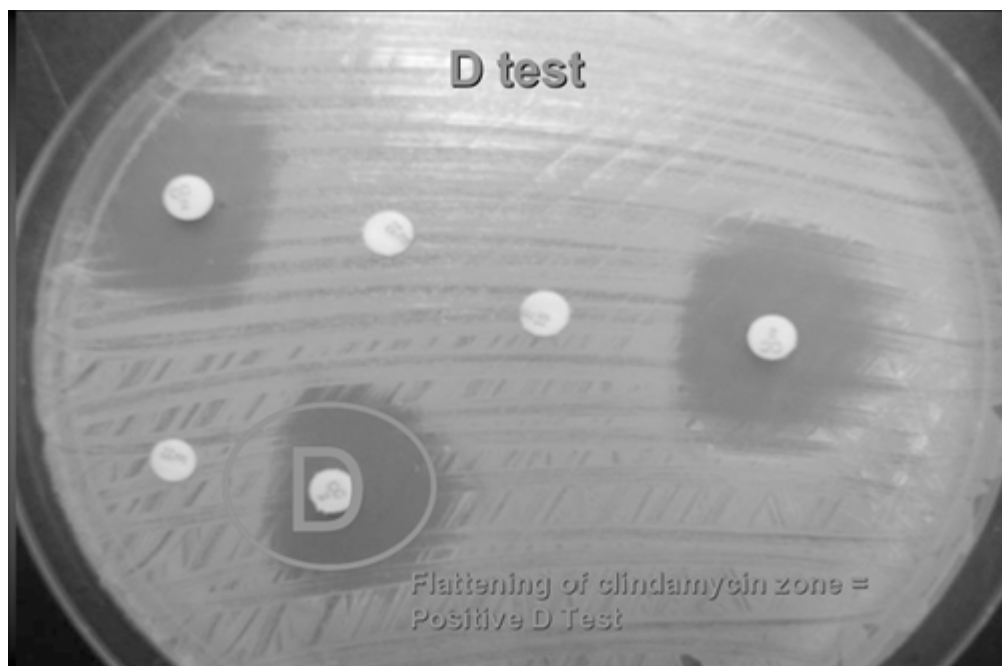
Pacientes com infecções por MRSA-AC leves a moderadas podem usar clindamicina, sulfametoxazol-trimetopim (SMX-TMP), tetraciclina e fluorquinolonas, desde que haja sensibilidade a estes antimicrobianos.

A clindamicina é uma das drogas de primeira escolha, pela sua excelente distribuição em pele e partes moles, porém já foram descritos casos de resistência induzível e falência terapêutica (Drinkovic et al., 2001). A detecção desta resistência pode ser feita pelo teste D, que consiste na aproximação do disco de eritromicina e clindamicina. Se houver resistência induzível à macrolídeo, lincosamida e streptogramina<sub>B</sub> (MLS<sub>B</sub>), haverá um achatamento da zona próxima ao disco de clindamicina, em formato de "D" (Rybak et al., 2005). O teste D deve ser



realizado sempre que o antibiograma revelar resistência à eritromicina e sensibilidade à clindamicina (Panagea et al., 1999) (Figura 2).

Figura 2. Ilustração do teste D (Rybak et al., 2005).



SMX-TMP é uma associação de drogas que geralmente se utiliza em casos de infecções leves e localizadas, porém um estudo realizado em usuários de drogas com bacteremia por MRSA concluiu que o SMX-TMP pode ser usado como droga alternativa à vancomicina (Markowitz et al., 1992).

As fluorquinolonas devem ser utilizadas com cautela, já que a resistência do MRSA a esta droga pode ser adquirida rapidamente (Harbarth et al., 2005).

Em pacientes com infecções sistêmicas graves é recomendado o uso de vancomicina. Estas incluem sepse, pneumonia com empiema, osteomielite, artrite e endocardite (Maltezou et al., 2006).

A linezolida é uma alternativa à vancomicina, porém deve ser evitada para tratamentos a longo prazo pelos efeitos adversos de mielotoxicidade (Maltezou et al., 2006).

A epidemiologia de MRSA é dinâmica e vem sofrendo mudanças com o decorrer dos anos. As infecções por MRSA tradicionalmente confinadas aos hospitais, estão sendo descritas cada vez mais na comunidade entre pacientes com e sem fatores de risco clássicos. A identificação do novo tipo SCCmec IV sugere que o *S. aureus* continua envolvendo novos nichos ecológicos, com potencial para se tornar endêmico na comunidade (Said-Salim et al., 2003; Kluytmans-VandenBergh et al., 2006). Existe, portanto, a necessidade de medidas inovadoras na saúde pública e vigilância hospitalar (Said-Salim et al., 2003).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi observado o surgimento de *S. aureus* SCCmec tipo IV intra-hospitalares, diferentemente de outros estudos que evidenciam MRSA SCCmec tipo IV de surgimento comunitário. Considerando as questões apresentadas, foi realizado o presente estudo que visa ampliar o conhecimento sobre as condições associadas aos pacientes com infecção nosocomial por *S. aureus* SCCmec tipo IV.

#### 4. OBJETIVO

Identificar os fatores associados à infecção de corrente sanguínea causadas por *Staphylococcus aureus* portador de SCCmec tipo IV em comparação à infecção causada por *S. aureus* SCCmec de outros tipos.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 Local de estudo:

O estudo foi realizado com pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003. Este é um hospital terciário, situado na cidade de São Paulo, destinado ao atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde e convênios. Estão disponíveis um total de 2000 leitos distribuídos em sete institutos, dentre eles, o Instituto Central, Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT), Instituto da Criança (ICr), Instituto do Coração (INCOR) e os hospitais de retaguarda de Suzano e Cotoxó.

### 5.2 Desenho do estudo: caso controle não pareado

**5.3 Definição de caso:** paciente com infecção de corrente sanguínea causada por MRSA SCC*mec* tipo IV, após 48 horas de internação hospitalar. A identificação do MRSA SCC*mec* tipo IV foi realizada através de teste de sensibilidade aos antimicrobianos, PCR para a detecção do gene *mecA*, análise do polimorfismo do DNA por eletroforese em campo pulsado (PFGE) e determinação do tipo de SCC*mec* por PCR multiplex. Estas cepas fizeram parte de um estudo microbiológico (Trindade et al., 2005) e todas foram utilizadas neste trabalho como casos. Desta forma, foram incluídas 33 hemoculturas com MRSA SCC*mec* tipo IV isoladas no período estudado.

Naqueles pacientes que apresentaram duas hemoculturas positivas para MRSA SCC*mec* tipo IV, considerou-se apenas a primeira amostra.

As infecções hospitalares foram definidas de acordo com os critérios previamente estabelecidos (Garner et al., 1988).

Foram excluídos os pacientes com isolados de MRSA de culturas positivas nas primeiras 48h de internação, exceto para aqueles com história de internação nos últimos 12 meses antes da admissão ou pacientes transferidos de outros hospitais ou casas de repouso ou instituições assistenciais.

**5.4 Definição de controle:** pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA com SCC*mec* que não tipo IV, adquirida após 48 horas de internação. Pacientes com hemoculturas positivas em menos de 48 horas de internação que estiveram internados nos últimos 12 meses antes da admissão, pacientes transferidos de outros hospitais, casas de repouso ou instituições assistenciais, também foram incluídos. Houve dois controles para cada caso e, portanto, foram consideradas as duas hemoculturas positivas consecutivas, logo após o caso. Este dado foi emitido pelo laboratório.

#### **5.5 Variáveis estudadas:**

As informações sobre os pacientes foram adquiridas através de revisão de prontuários retirados do serviço de arquivo médico (SAME) e laboratório central do HC-FMUSP. As informações obtidas foram confidenciais e utilizadas apenas para este estudo. Não houve Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de revisão de prontuário. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de

Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (anexo 1)

Variáveis e definições:

1. Sexo: definido como feminino e masculino;
2. Idade: definida em anos completos. Em menores de um ano, definida em dias completos.
3. Óbito: definido como óbito durante a internação hospitalar.
4. Local: definido pela enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em que o paciente estava internado no momento da hemocultura positiva.
5. Andar: Definido pelo andar do Instituto central, do INCOR ou do Instituto da Criança em que o paciente estava internado no momento da hemocultura positiva.
6. Dias de internação para positividade da hemocultura: definido pelo tempo entre data da internação hospitalar e a data da hemocultura positiva.
7. Dias totais de internação: definido pelo tempo entre a data da internação e a data da alta hospitalar.
8. Diagnóstico principal (motivo da internação): definido pelo médico assistente como doenças infecciosas, doenças do aparelho cardiovascular, respiratório, genitourinário, gastrointestinal ou do sistema nervoso central e registrado no prontuário.
9. Doenças de base: definidas pelo médico assistente como doenças prévias à internação hospitalar, classificadas em doenças

cardiovasculares, endócrinas, dermatológicas, neoplásicas, hematológicas, renais, neurológicas, gastrointestinais, infecciosas crônicas, perinatais congênitas, respiratórias e auto-imunes, conforme registro no prontuário.

10. Etilismo, tabagismo e uso de drogas endovenosas: diagnósticos definidos pelo médico assistente, descritos no prontuário.
11. Infecção comunitária: Definido por presença de infecção na comunidade, sem necessidade de internação hospitalar, durante 12 meses prévios à internação atual. Essa informação foi obtida pela descrição do médico assistente no prontuário.
12. Internações hospitalares prévias: definidas pelo número de internações nos últimos 12 meses. Essa informação foi obtida pela descrição do médico assistente no prontuário.
13. Tempo entre a internação atual e internação prévia: definido pelo tempo, em dias, entre a data da internação prévia e a data da internação atual.
14. Uso de antimicrobianos: foram avaliados os antibióticos usados durante a internação atual e aqueles usados durante a internação prévia, nos últimos 12 meses, registrados nos prontuários:
  - A. Antibióticos usados na internação atual: nome das drogas e período de uso. Foram considerados aqueles usados até o dia da hemocultura positiva.
  - B. Antibióticos usados nas internações prévias: nome das drogas e período de uso.

C. Antibióticos usados nas infecções comunitárias: nome das drogas e período de uso.

15. Dias de uso de antibióticos: definido pela somatória dos tempos de duração de todos os antimicrobianos. Foram avaliados os dias de uso de antibióticos durante a internação atual e no período de internação prévia, nos últimos 12 meses, conforme registro no prontuário:
16. Número de antibióticos: definido pelo número de antibióticos usados pelos pacientes. Foram avaliados em dois períodos: (i) durante a internação hospitalar atual e (ii) durante a internação prévia.
17. Uso de cefalosporinas, carbapenêmicos e glicopeptídeos: definido pelo uso destes antibióticos na internação atual.
18. Neutropenia: definido pela contagem de neutrófilos menor que  $1000/\text{mm}^3$  pelo menos duas semanas prévias à hemocultura positiva, durante a internação hospitalar atual. Foi também avaliado durante o período de internação prévia.
19. Realização de hemodiálise: realização de pelo menos uma sessão, durante a internação hospitalar atual e no período da internação prévia.
20. Dias de hemodiálise: definido pelo tempo entre a data do início e do fim das sessões de hemodiálise.
21. Uso de cateter venoso central (CVC): Presença de CVC durante a internação hospitalar atual e no período da internação prévia.



22. Dias de uso CVC: definido pelo tempo entre a data do início e do fim do uso de CVC.
23. Realização de procedimento cirúrgico: realização de cirurgia durante a internação hospitalar atual e no período da internação prévia: Foram considerados os seguintes procedimentos cirúrgicos de acordo com a classificação discutida em outros estudos (Garner et al., 1988; Crowe et al., 1998) (Tabela 1).
24. APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (Knaus et al., 1985): para a classificação da gravidade da doença de base do paciente, foi utilizado o APACHE II. Este é um índice que atribui pontuações a 12 variáveis fisiológicas (temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial média, oxigenação, pH, hematócrito, leucócitos totais, creatinina, sódio, potássio e pontuação na escala de glasgow), de acordo com o nível de desvio da normalidade encontrado. A soma de todos os pontos da análise destas variáveis, somada a pontuação para idade e a pontuação para a presença de doenças crônicas graves, resulta na pontuação total de APACHE II, que pode variar de 0 a 71, sendo que quanto mais próxima a zero, menos graves estão as condições do paciente. As informações para a pontuação de APACHE foram coletadas preferencialmente à admissão hospitalar e no dia do isolamento do *S. aureus* em hemocultura, sendo que para os pacientes que não possuíam dados deste dia, foram colhidos os dados de até 48 horas prévias ou posteriores à

cultura positiva. Foi assumida a pontuação “zero” para os dados ausentes.

**Tabela 1.** Classificação do tipo de cirurgia realizada de acordo com Crowe MJ et al (Crowe et al., 1998).

<b>Classificação quanto ao tipo de Cirurgia</b>	<b>Descrição do procedimento cirúrgico</b>
Cirurgia neurológica	I. Craniotomia (exceto punções, trepanações) II. Laminectomia
Cirurgia torácica	I. Revascularização miocárdica, cirurgia em vasos, transplante cardíaco, implante de marcapasso, outras cirurgias cardíacas II. Cirurgias torácicas não cardíacas e não vasculares incluindo cirurgias com abordagem de diafragma
Cirurgia abdominal	I. Cirurgia no fígado, vias biliares ou pâncreas, colecistectomia, cirurgia em estômago, cólon, intestino delgado, baço, laparotomia exploradora II. Histerectomia abdominal, nefrectomia
Cirurgia ortopédica	I. Amputação ou desarticulação de membros, incluindo artelhos, II. Redução cruenta de fraturas, requerindo fixação interna ou externa III. Prótese de articulações
Cirurgia vascular	I. Próteses e enxertos vasculares
Cirurgia ginecológica	I. Cesariana II. Histerectomia vaginal com ou sem retirada de anexos
Outros	I. Enxertos de pele completos ou parciais e retalhos de sítios doadores ou receptores

## 6. ANÁLISE DOS DADOS:

Não foi realizado um cálculo de amostra, pois todos os 33 casos do período foram incluídos.

### - Análise univariada:

Para as variáveis qualitativas, o “odds ratio” foi calculado com 95% de intervalo de confiança, sendo considerado estatisticamente significativo quando o intervalo não incluiu a unidade.

Para variáveis quantitativas, médias e desvios-padrão foram calculados para casos e controles, e analisados pelo método de comparação de médias de Kruskal-Wallis, com um nível de significância de 0,05.

### - Análise multivariada:

Foram testadas no modelo de regressão logística múltipla condicional as variáveis em que o “*P*” obtido na análise univariada foi menor ou igual a 0,25. Permaneceram no modelo de regressão logística, apenas as variáveis em que o “*P*” obtido foi menor ou igual a 0,05. Utilizou-se o software STATA (versão 7, StataCorp, Texas, EUA).

## 7. RESULTADOS

No período de outubro de 2002 a setembro de 2003, 208 pacientes tiveram infecção de corrente sanguínea por MRSA, porém cinco foram excluídos por insuficiência de dados clínicos no prontuário.

Durante este período, foram avaliadas 99 hemoculturas de 99 pacientes internados no Instituto Central, Instituto do Coração (INCOR) e Instituto da Criança (ICr).

As características gerais e a estratificação por idade dos pacientes que compuseram o estudo encontram-se descritas nas Tabelas 2 e 3.

A aquisição de MRSA foi intra-hospitalar, segundo os critérios estabelecidos, em 94 (95%) pacientes. Entretanto, foi relacionada a internações nos 12 meses prévios ou em instituições assistenciais em cinco (5%) pacientes. A classificação destas infecções intra-hospitalares está descrita na Tabela 4.

Em relação ao local de internação, 64 (65%) pacientes estiveram internados no Instituto Central, distribuídos por diversas enfermarias (Tabela 5), 22 (22%) deles no INCOR (Tabela 6) e 13 (13%) pacientes no ICr (Tabela 7). Duas crianças foram transferidos do ICr para o Hospital Auxiliar do Cotoxó, onde apresentaram hemocultura positiva.

Dentre os pacientes estudados, cinco (5%) e 11 (11%) pacientes apresentaram história pregressa de etilismo e tabagismo, respectivamente. Nenhum paciente possuía relato de uso de drogas endovenosas. O principal motivo de internação dos casos avaliados foi doenças infecciosas em 15 (46%) pacientes (Tabela 8). Noventa e quatro (95%) pacientes eram

portadores de doenças de base prévias à internação e destes, 59 (63%) possuíam duas ou mais doenças pregressas (Tabela 9). Dentre os pacientes que receberam antimicrobianos, 67 (88%) e 14 (70%) utilizaram mais de 2 drogas durante a internação atual e prévia, respectivamente (Tabelas 10 e 11).

Quarenta e dois pacientes (42%) foram submetidos a procedimento cirúrgico durante a internação atual (Tabela 12) e 14 (4%) pacientes durante a internação prévia (Tabela 13).

Cinqüenta e um (52%) pacientes evoluíram para óbito durante a internação hospitalar.

Não houve presença de neutropenia nos pacientes avaliados.

### **7.1 Análise Univariada:**

Os resultados da análise univariada estão apresentados nas Tabelas 14 e 15. Os pacientes portadores de MRSA SCC*mec* IV em hemoculturas eram predominantemente do sexo feminino e menores de um ano de idade. Eles apresentaram menor número de doenças de base e, durante a internação atual, o uso de cateteres venosos centrais e antibióticos foi menos freqüente entre os casos. Procedimentos cirúrgicos e hemodiálise também foram menos freqüentes nos casos. No momento da admissão e da hemocultura positiva, eram pacientes menos graves, se comparados aos controles.

Para os pacientes com internação prévia, nenhuma variável estudada, do período de internação anterior, mostrou significância estatística.

## **7.2 Análise Multivariada:**

Para a análise multivariada, as seguintes variáveis foram incluídas: sexo, pacientes menores de um ano, número de doenças de base, uso de antibióticos, uso de cateter venoso central, realização de procedimentos cirúrgicos, pontuação do APACHE maior ou igual a nove no momento da admissão e maior ou igual a 11 no dia da hemocultura positiva, realização de hemodiálise e tempo entre a internação e hemocultura positiva, estratificado em maior ou igual a 24 dias.

A média de dias de vida dos pacientes menores de um ano foi significativamente menor nos casos, na análise univariada, porém não foi incluída no modelo por já ser avaliada indiretamente pela variável menores de um ano.

A variável de dias totais de hemodiálise não foi avaliada por estar incluída na variável: realização de hemodiálise.

O modelo final da análise multivariada se encontra na Tabela 16.

**Tabela 2.** Características gerais dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação atual no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Variáveis	Média (DP)	Mediana	Intervalo	n (%)
Sexo				
Feminino				51 (51)
Masculino				48 (49)
Idade em pacientes maiores de 1 ano	48,9 (25,4)	55,5	1 - 95	
Número de pacientes menores de 1 ano				13 (13)
Dias de vida em maiores de 1 ano	86,9 (112,5)	1,0	0 - 330	
Dias de internação para positividade da HMC	34,0 (41,3)	24,0	0 - 243	
Dias totais de internação	65,2 (65,0)	47,0	2 - 376	
Pacientes que usaram antibiótico				76 (77)
Número de antibióticos usados	3,0 (1,5)	3,0	1 - 8	
Dias de uso de antibióticos	35,7 (33,6)	23,0	1 - 175	
Pacientes que usaram CVC				72 (73)
Dias de uso de CVC	19,0 (19,8)	12,0	1 - 88	
Pacientes que realizaram hemodiálise				12 (12)
Dias de hemodiálise	9,6 (5,7)	12,0	1 - 19	
Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico				42 (42)
APACHE à admissão (pontos)	9,4 (5,9)	9,0	0 - 33	
APACHE no momento da HMC positiva (pontos)	11,7 (7,2)	11,0	0 - 32	
Tempo entre internação atual e prévia (dias)	93,3 (89,2)	73,0	5 - 389	
Pacientes que usaram antibiótico nos 12 meses prévios à internação atual				21(53)
Número de antibióticos usados	2,7 (1,8)	2,0	1 - 7	
Dias de uso de antibióticos	24,7 (17,1)	24	3 - 60	
Pacientes que usaram CVC nos 12 meses prévios à internação atual				11 (28)
Dias de uso de CVC	32,7 (27,9)	19,5	10 - 85	
Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico nos 12 meses prévios à internação atual				14 (36)

CVC: cateter venoso central, HMC: hemocultura, APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*



**Tabela 3.** Estratificação por grupos de idade dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Grupo de Idade	Casos	Controles
	n=33	n=66
Menores de 1 ano	11	2
1 a 19 anos	6	10
20 a 39 anos	3	9
40 a 59 anos	2	17
Maiores de 60 anos	11	28

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 4.** Classificação das infecções intra-hospitalares dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, durante a internação no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Grupo de Idade	Casos	Controles
	n=33	n=66
Infecção Primária de Corrente Sangüínea	25 (76)	39 (14)
Infecção de Sítio Cirúrgico	4 (12)	8 (12)
Infecção de Pele	1 (3)	4 (12)
Infecção do Trato Urinário	1 (3)	0 (0)
Pneumonia	0 (0)	10 (15)
Endocardite	0 (0)	1 (2)
Outras	0 (0)	1 (2)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 5.** Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto Central do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Andares	Enfermarias	Casos n=25 (%)	Controles n=39 (%)
3	Enf. Dermatologia	10 (40)	0 (0)
	Enf. Cirurgia pulmonar	1 (4)	0 (0)
	Enf. PS Clínica Médica	0 (0)	3 (8)
	Enf PS Cirúrgico	0 (0)	1 (3)
4	Enf. Moléstias Infecciosas	2 (8)	2 (5)
	UTI PS Clínica Médica	1 (4)	6 (15)
	UTI PS Cirurgia	0 (0)	4 (10)
5	UTI Moléstias Infecciosas	0 (0)	2 (5)
	Enf. Neurocirurgia	0 (0)	2(5)
	UTI PS Clínica Médica	1 (4)	1 (3)
6	Enf. Clínica Médica	0 (0)	1 (3)
	Enf. Geriatria	0 (0)	1 (3)
	UTI Nefrologia	0 (0)	1(3)
7	Enf. Nefrologia	0 (0)	1(3)
	Enf Cirurgia Vascular	0 (0)	2 (5)
	Enf. Transplante Renal	1 (4)	0(0)
8	UTI Queimados	0 (0)	2(5)
	Enf. Oncologia	0 (0)	1(2)
	Recuperação Pós-anestésica	1 (4)	0 (0)
9	Enf. Cirurgia Colo-retal	0 (0)	1(2)
	Enf. Cirurgia Vias Biliares	1 (4)	1(2)
	UTI Cirúrgica	1 (4)	3 (8)
10	UTI berçário	4 (16)	0 (0)
	Berçário Médio Risco	2 (8)	0 (0)
	UTI Transplante de Fígado	0 (0)	4 (10)

Enf.: enfermaria; UTI: Unidade de Terapia Intensiva  
Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 6.** Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Andares</b>	<b>Enfermarias</b>	<b>Casos n= 2 (%)</b>	<b>Controles n= 20 (%)</b>
Térreo	Pronto-Socorro	1	3
3	UTI Cirúrgica II	0	2
4	UTI Coronariana	0	6
5	Enf. Internação Geral	1	3
6	Enf. Internação Geral	0	1
7	Enf. Pneumologia	0	2
8	Enf. Internação Geral	0	3

Enf.: enfermaria; UTI: Unidade de Terapia Intensiva  
Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 7.** Distribuição dos pacientes com *S. aureus* resistente à oxacilina isolados em hemoculturas nos andares e enfermarias do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, incluídos no estudo caso-controle, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Andares</b>	<b>Enfermarias</b>	<b>Casos n=6 (%)</b>	<b>Controles n=7 (%)</b>
4	Enf. pediátrica	2	0
5	Enf. Oncologia	3	0
6	Enf. Cirurgia Infantil	1	5

Enf.: enfermaria  
Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 8.** Classificação dos diagnósticos que motivaram a internação dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Diagnóstico de Internação</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n= 66 (%)</b>
Doenças Infecciosas	15 (46)	8 (12)
Doenças Cardiovasculares	2 (6)	19 (29)
Doenças do Trato Respiratório	7 (21)	6 (9)
Doenças do Sistema Nervoso Central	3 (9)	14 (21)
Doenças do Trato Gastrointestinal	6 (18)	17 (26)
Doenças do Trato Genitourinário	0 (0)	2 (3)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 9.** Classificação das doenças de base prévias à internação, dos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Doenças de Base</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n= 66 (%)</b>
Doenças Cardiovasculares	8 (24)	40 (60)
Doenças Perinatais	7 (21)	4 (6)
Doenças Respiratórias	1 (3)	3 (5)
Doenças Autoimunes	1 (6)	4 (6)
Doenças Endócrinas	2 (6)	22 (33)
Doenças dermatológicas	10 (30)	3 (5)
Doenças Hematológicas	1 (3)	5 (8)
Doenças Neoplásicas	6 (18)	8 (12)
Doenças Renais	1 (3)	10 (15)
Doenças do Sistema Nervoso Central	0 (0)	8 (12)
Doenças Gastrointestinais	4 (12)	20 (30)
Doenças Infecciosas Crônicas	1 (3)	7 (11)
Total	42	134

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 10.** Antimicrobianos usados, durante a internação atual, pelos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n= 66 (%)</b>
Cefalosporinas	13 (39)	47 (71)
Glicopeptídeos	7 (21)	25 (38)
Penicilinas	10 (30)	15 (23)
Piperacilina-tazobactam	0 (0)	4 (6)
Carbapenêmicos	1 (3)	19 (58)
Metronidazol	4 (12)	13 (20)
Sulfametoxazol-trimetoprina	0 (0)	6 (9)
Clindamicina	0 (0)	14 (21)
Macrolídeos	0 (0)	5 (8)
Aminoglicosídeos	6 (18)	5 (8)
Quinolonas	2 (6)	15 (23)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 11.** Antimicrobianos usados pelos pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, nos 12 meses que precederam a internação atual, incluídos no estudo caso-controle realizado no Hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n=66 (%)</b>
Cefalosporinas	8 (24)	7 (10)
Glicopeptídeos	3 (9)	4 (6)
Penicilinas	2 (6)	2 (3)
Piperacilina-tazobactam	0 (0)	1 (2)
Carbapenêmicos	2 (6)	0 (0)
Metronidazol	2 (6)	0 (0)
Sulfametoxazol-trimetoprina	0 (0)	1 (2)
Clindamicina	2 (6)	2 (3)
Aminoglicosídeos	1 (3)	3 (4)
Quinolonas	1 (3)	1 (2)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 12.** Tipos de cirurgias realizadas, durante a internação atual, pelos 99 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, incluídos no estudo caso-controle realizado no hospital das clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Tipos de Cirurgia</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n= 66 (%)</b>
Torácica	3 (9)	9 (14)
Abdominal	3 (9)	14 (21)
Vascular	1 (3)	3 (5)
Outros	1 (3)	6 (9)
Neurológica	0 (0)	2 (3)
Total	8 (24)	34 (52)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 13.** Tipos de cirurgias realizadas pelos pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* resistente à oxacilina, nos 12 meses que precederam a internação atual, incluídos no estudo caso-controle realizado no hospital das Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

<b>Tipos de Cirurgia</b>	<b>Casos n= 33 (%)</b>	<b>Controles n= 66 (%)</b>
Torácica	0 (0)	3 (4)
Abdominal	0 (0)	4 (6)
Vascular	2 (6)	2 (3)
Outros	0 (0)	1 (2)
Ginecológica	1 (3)	0 (0)
Ortopédica	0 (0)	1 (2)
Total	3 (9)	11 (17)

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos

**Tabela 14.** Análise univariada das variáveis dicotômicas associadas à presença do *S. aureus* SCCmec tipo IV resistente à oxacilina, em hemoculturas, no Hospital da Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Variáveis Dicotômicas	Casos n=33 (%)	Controles n=66 (%)	OR (IC 95%)	P
Sexo				
Feminino	21 (64)	30 (46)	2,1 (0,9-4,9)	<b>0,05</b>
Pacientes menores de 1 ano de idade	11 (33)	2 (3)	16,0 (3,2-77,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Pacientes com doença de base	32 (97)	62 (94)	2,0 (0,2-19,2)	0,45
Pacientes que usaram antibiótico	18 (55)	58 (88)	0,2 (0,06-0,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Pacientes que usaram cefalosporinas	14 (88)	46 (77)	0,4 (2,1-10,5)	0,19
Pacientes que usaram glicopeptídeos	7 (44)	26 (43)	0,3 (1,0-3,0)	0,48
Pacientes que usaram carbapenêmicos	1 (6)	19 (32)	0,1 (0,001-1,1)	<b>0,03</b>
Pacientes que usaram CVC	14 (42)	58 (89)	0,1 (0,03-0,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Pacientes que realizaram hemodiálise	1(8)	11 (92)	0,2 (0,02-1,2)	<b>0,04</b>
Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico	8 (24)	34 (52)	0,3 (0,1-0,8)	<b>0,005</b>
Pacientes que apresentaram internação prévia				
Pacientes que usaram antibiótico nos 12 meses prévios à internação atual	10 (31)	11 (18)	2,1 (0,8-5,7)	0,07
Pacientes que usaram CVC nos 12 meses prévios à internação atual	3 (9)	8 (13)	0,7 (0,2-2,8)	0,45
Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico nos 12 meses prévios à internação atual	3 (10)	11 (18)	0,5 (0,1-1,9)	0,25

Casos: MRSA SCCmec tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos  
CVC: cateter venoso central

**Tabela 15.** Análise univariada das variáveis contínuas associadas à presença do *S. aureus SCCmec* tipo IV resistente à oxacilina, em hemoculturas, no Hospital da Clínicas, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003.

Variáveis Contínuas	Média (DP)	Média (DP)	P
Idade em pacientes maiores de 1 ano (anos)	44,8 (28,8)	50,2 (24,1)	0,57
Dias de vida em menores de 1 ano	56,3 (85,9)	255 (106,6)	<b>0,04</b>
Dias de internação para positividade da HMC	27,5 (38,3)	36,9 (42,6)	0,15
Dias totais de internação	55,2 (39,6)	69,5 (69,0)	0,80
Número de doenças de base	1,4 (0,5)	2,4 (1,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Número de antibióticos usados	2,8 (1,2)	3,0 (1,6)	0,58
Dias de uso de antibióticos	27,8 (20,1)	37,9 (36,3)	0,64
Dias de uso de CVC	19,5 (10,1)	21,2 (21,0)	0,45
Dias de hemodiálise	19,0 (0,0)	8,8 (5,1)	0,10
APACHE à admissão (pontos)	6,6 (3,8)	11,0 (6,6)	<b>0,009</b>
APACHE no momento da HMC positiva (pontos)	9,0 (4,6)	13,1 (8,0)	<b>0,01</b>
Tempo entre internação atual e prévia (em dias)	92,2 (77,8)	93,8 (95,0)	0,77
Número de antibióticos usados nos 12 meses prévios à internação atual	2,7 (2,0)	2,7 (1,3)	0,67
Dias de uso de antibióticos	21,6 (19,6)	27,2 (15,5)	0,28
Dias de uso de CVC nos 12 meses prévios à internação atual	52,5 (45,9)	27,7 (23,6)	0,19

Casos: MRSA *SCCmec* tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos  
 CVC: cateter venoso central; HMC: hemocultura; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

**Tabela 16.** Análise multivariada dos fatores associados à presença *S. aureus SCCmec* IV resistente à oxacilina em hemoculturas, no Hospital das Clínicas, durante o período de outubro de 2002 a setembro de 2003, pela análise multivariada.

Variáveis	Casos n=33 (%)	Controles n=66 (%)	OR (IC 95%)	P
Pacientes menores de 1 ano de idade	11 (33)	2 (3)	26,6 (2,6 – 274,1)	0,006
Pacientes que usaram antibiótico	18 (55)	58 (88)	0,05 (0,007 -0,3)	0,001
Número de doenças de base	1,4 (0,5)	2,4 (1,1)	0,13 (0,04 – 0,44)	0,001
Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico	8 (24)	34 (52)	0,18 (0,04 – 0,81)	0,025

Casos: MRSA *SCCmec* tipo IV; Controles: MRSA de outros tipos



## 8. DISCUSSÃO

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) representa, na atualidade, o microorganismo multi-resistente com maior importância na Europa, Américas, África do Norte e Ásia (Grundmann et al., 2006). Estima-se que dois bilhões de indivíduos, distribuídos mundialmente, são colonizados por *S. aureus* e estudos baseados na prevalência americana e alemã, indicam que 2 a 53 milhões de indivíduos são carreadores de MRSA (Kuehnert et al., 2006, Grundmann et al., 2006).

A maioria das infecções documentadas por MRSA está associada a ambientes intra-hospitalares ou instituições de saúde (Grundmann et al., 2006).

O relato em 1999 de quatro casos fatais por MRSA de aquisição comunitária (MRSA-AC), em crianças sem fatores de risco para infecção por MRSA (CDC 1999), constituiu um marco na história da medicina e hoje representa a um tema de extrema relevância clínica e de saúde pública em diversos países.

Diversos fatores de risco estão associados à aquisição de MRSA-AC, como por exemplo, idade jovem, uso de drogas endovenosas, baixo nível sócio-econômico, exposição prévia a antimicrobianos, convivência em locais super-populosos e infecções de pele (Harbarth et al., 2005; Johnson et al., 2006).

Sabe-se que a prevalência de MRSA-AC tem aumentado progressivamente e isso se deve a características genéticas inerentes ao SCC*mec* tipo IV, como seu tamanho reduzido (21-24Kb), fato que permite a maior mobilidade e conseqüente capacidade de transmissão se comparado a outras classes de SCC*mec*. Adicionalmente, *in vitro*, a taxa de replicação mostrou-se significativamente mais rápida quando comparada a MRSA de aquisição hospitalar (MRSA-AH) e *Staphylococcus aureus* sensível à metilina (MSSA) (Okuma et al., 2002). Essas vantagens direcionaram o sucesso da adaptação e disseminação do MRSA-AC, assim como a expansão de reservatórios na comunidade. Como conseqüência inevitável, MRSA-AC passou a circular em ambientes intra-hospitalares e atualmente tem suscitado maior atenção, motivando medidas inovadoras em relação ao controle de infecções intra-hospitalares.

Atualmente, existem poucos estudos sobre MRSA SCC*mec* tipo IV de aquisição intra-hospitalar e se distribuem entre relatos de surtos e estudos de prevalência. Foram descritos surtos de mastite em puérperas (Saiman et al., 2003) e infecções de pele e corrente sanguínea por MRSA SCC*mec* tipo IV em recém-nascidos previamente hígidos (Bratu et al., 2005; Regev-Yochay et al., 2005; David et al., 2006). Os estudos de prevalência relataram o aumento de MRSA SCC*mec* tipo IV intra-hospitalar (Huang H et al., 2006; Gonzáles et al., 2006) e até mesmo substituição do MRSA-AH

previamente existente, como foi mostrado em um estudo francês (Donnio et al., 2004).

Adicionalmente a estes relatos, apenas um estudo de caso-controle foi publicado recentemente (Davis et al., 2006), o qual comparou infecções causadas por MRSA SCC*mec* tipo IV *versus* outros tipos (tipos II e III). Este trabalho avaliou 100 amostras de diversas fontes intra-hospitalares, principalmente respiratórias, pele, articulações e bacteremias, das quais 53 foram identificadas como SCC*mec* tipo IV e 47 como outros tipos. Todos os isolados de MRSA SCC*mec* tipo IV corresponderam à cepa USA300 e 22 (42%) dessas apresentaram o gene Leucocidina Pantón-Valentine (PVL). Na análise multivariada, foi demonstrado que a ausência de doença hepática e menor tempo de internação antes da detecção de MRSA, estiveram associados à infecção por MRSA SCC*mec* tipo IV. Os autores discutiram que a predominância da cepa USA300 representou o padrão clonal mais freqüente do hospital, entretanto, não descreveram se o predomínio de um clone esteve associado ou não a um surto. Eles sugeriram que a presença de PVL e as apresentações mais agressivas das infecções de pele e respiratórias, que estão relacionados à elevada morbidade e letalidade, estiveram relacionados ao menor tempo de internação para a detecção de MRSA. A análise multivariada identificou a presença de bacteremia como único fator preditor de falência clínica.

Trindade e colaboradores, em estudo realizado previamente com as mesmas cepas deste trabalho, demonstrou um padrão policlonal em

nosso hospital. Foram descritos quatro padrões, sendo que um foi observado com maior frequência, inclusive na UTI neonatal. Na enfermaria de dermatologia foram identificados três padrões diferentes, entretanto, houve o predomínio de um determinado padrão, diferente daquele encontrado na UTI neonatal (Trindade et al., 2005). Algumas hipóteses poderiam explicar estes padrões em nosso hospital. A entrada no hospital do MRSA SCC*mec* tipo IV poderia ocorrer por meio de um paciente já colonizado à admissão hospitalar que, por apresentar uma condição clínica desfavorável durante a internação hospitalar, desenvolveria a infecção por este microorganismo. Sabe-se que os pacientes previamente colonizados por MRSA têm uma chance 10 vezes maior de desenvolver infecção durante a internação hospitalar, se comparados a pacientes não colonizados (Davis et al., 2004). Outra fonte intra-hospitalar de MRSA SCC*mec* tipo IV, seria a transmissão de pais para filhos, principalmente em berçários e UTIs neonatais, nos quais há um contato íntimo entre as mães e os recém-nascidos, como foi descrito na Arábia Saudita (Al-Tawfiq et al., 2006). A partir desses eventos, pode haver uma disseminação intra-hospitalar por meio de transmissão cruzada, seja pelos profissionais de saúde (Regev-Yochay et al., 2005) ou mesmo pela contaminação do próprio ambiente hospitalar, como demonstrada por Johnston e colaboradores. Estes autores investigaram a contaminação ambiental de uma clínica de doenças infecciosas após o surgimento de infecção por MRSA-AC em dois funcionários, um dos quais trabalhava no setor administrativo.

Após pesquisa em superfícies ambientais, identificou-se a contaminação por MRSA SCC*mec* tipo IV em cadeiras e mesas, entre outros materiais, sugerindo possível transmissão por fômites (Johnston et al., 2006). Em nosso trabalho, sugerimos que o meio de aquisição intra-hospitalar tenha sido diversificado, considerando que observaram-se diferentes padrões na dermatologia e em outras enfermarias e padrões semelhantes na UTI neonatal, sugerindo um surto com transmissão cruzada. Diferentemente dos EUA, em que estudos mostraram um predomínio da cepa USA300 na comunidade (Tenover et al., 2006) e, atualmente, com disseminação intra-hospitalar (Saiman et al., 2003; Kourbatova et al., 2005), no Brasil não temos um estudo de prevalência e tipagem das cepas MRSA SCC*mec* tipo IV comunitárias que justifiquem o predomínio das mesmas em ambientes intra-hospitalares. Apesar de haver a preponderância de um determinado padrão clonal em nosso hospital, não podemos concluir, até o momento, que este também seja o padrão com maior frequência na comunidade.

A pesquisa do gene PVL de nossas cepas foi estudada previamente e não foi observada a presença do gene em nenhuma amostra intra-hospitalar (Reinert, 2006). Achados semelhantes foram descritos em outros estudos (Deuremberg et al., 2004; Liassine et al., 2004), mas diferem das amostras comunitárias de MRSA SCC*mec* tipo IV, nas quais a presença de PVL é identificada com frequência (Vandenesch F et al., 2003). A maioria das infecções causadas por *S.*

*aureus* produtores de PVL está associada a lesões graves de pele ou pneumonias necrotizantes (Lina et al., 1999). Um trabalho recente, sugeriu que a presença do gene PVL em cepas isoladas de pacientes com infecções graves, esteve associada ao menor tempo de internação para a positividade da hemocultura (Davis et al., 2006). Entretanto, em nosso estudo, os pacientes não apresentaram choque séptico ou infecções necrotizantes associadas ao MRSA SCC*mec* tipo IV e a diferença do tempo de internação até a positividade da hemocultura não foi significativa entre os casos e os controles.

Em nosso estudo, após análise multivariada, encontramos os seguintes fatores associados à infecção por MRSA SCC*mec* tipo IV: crianças menores de um ano de idade, menor número de doenças de base e uso de antibióticos e realização de procedimentos cirúrgicos menos freqüentes. Esses fatores foram relacionados, em estudos prévios, a infecções por MRSA SCC*mec* tipo IV adquiridos na comunidade (Weber et al., 2005). Entretanto, este é o primeiro estudo que associa esses fatores a infecções por MRSA SCC*mec* tipo IV intra-hospitalares. O predomínio de casos em crianças menores de um ano de idade poderia ser justificado por meio de um provável surto, não identificado na época, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do berçário e Unidade do berçário de médio risco. Seis (54%) dos onze recém nascidos que apresentaram hemoculturas positivas para MRSA SCC*mec* tipo IV estavam internados nestas unidades. Os cinco restantes estavam distribuídos entre a enfermaria de dermatologia do

Instituto Central, a UTI Neonatal do INCOR e as enfermarias de Oncologia e Pediatria do ICR. As hipóteses para a fonte primária de infecção seriam os pais do caso-índice ou a transmissão cruzada por um profissional de saúde colonizado com MRSA-AC, como já foi descrito previamente (Regev-Yochay et al., 2005). Alguns fatores como a susceptibilidade dos recém-nascidos pré-termos, o excesso de pacientes nos berçários e níveis insuficientes de médicos e enfermeiros, poderiam contribuir para a aquisição e disseminação deste microorganismo (David et al., 2006). Outro fator que esteve associado aos casos, foi o uso menos freqüente de antibióticos, se comparado aos controles. Este resultado era esperado e, como discutem Harris e colaboradores, os pacientes portadores de microorganismos sensíveis têm menos probabilidade de ser expostos a antibióticos, se comparados a pacientes com MRSA multi-resistentes. (Harris et al., 2001).

Ao combinar suas características de resistência, transmissibilidade e virulência, MRSA SCC*mec* tipo IV instalou-se com sucesso na comunidade. Adicionalmente, começou a se estabelecer nos hospitais e apresenta o potencial de substituir os clones endêmicos de MRSA-AH, prevalentes na atualidade (Grundmann et al., 2006). As cepas comunitárias menos agressivas, se comparadas àquelas com maiores fatores de virulência, provavelmente estão mais adaptadas à introdução, sobrevivência e disseminação no ambiente hospitalar, em que a condição clínica dos hospedeiros é pior. Isto explicaria os

achados do nosso estudo e o de Reinert nos quais amostras relativamente menos virulentas se disseminaram no Hospital das Clínicas com sucesso, causando 13% das bacteremias no período de estudo (Trindade et al., 2005; Reinert et al., 2005). Entretanto, pelos resultados do nosso estudo, pode ser inferido que MRSA SCC*mec* tipo IV afetou pacientes menos graves ou submetidos a menos procedimentos invasivos em relação a MRSA multiresistentes.

A disseminação do MRSA SCC*mec* tipo IV intra-hospitalar pode repercutir de diversas maneiras em nosso meio. Uma delas seria a preocupação em relação à maior capacidade de replicação e transmissão cruzada, quando comparadas a cepas de MRSA-AH (Okuma et al., 2002). Outro aspecto a ser considerado, seria a maior letalidade associada a isolados com presença de PVL e outros fatores de virulência, exigindo medidas mais abrangentes do ponto de vista de vigilância de infecções intra-hospitalares. Por outro lado, o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos é mais favorável que aquele do clone endêmico brasileiro, o qual é multiresistente. Assim, outras classes de drogas, que não beta-lactâmicas, poderiam ser utilizadas, evitando-se o uso excessivo de glicopeptídeos e a conseqüente pressão seletiva no ambiente hospitalar. A importância do uso racional de glicopeptídeos baseia-se em evidências bem documentadas de estudos prévios que demonstraram que a restrição ao uso de vancomicina tem reduzido a prevalência de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) (Morris et al., 1995; Quale et al., 1996).



A epidemiologia de MRSA de aquisição intra-hospitalar continua apresentando interessantes mudanças, as quais poderão influenciar a morbidade e mortalidade, além de custos com internações e medidas de controle.

## **9. CONCLUSÃO:**

Os seguintes fatores foram associados à infecção de corrente sanguínea por MRSA SCC*mec* tipo IV: crianças menores de um ano de idade, menor número de doenças de base e menor frequência de uso de antibióticos e realização de procedimentos cirúrgicos.

## **8. ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO**

## ANEXO B: FICHA DE PESQUISA

**Ficha nº:**

**Amostra nº:**

**Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Data Hemocultura: \_\_/\_\_/\_\_

Alta Hospitalar: \_\_/\_\_/\_\_

Óbito: (N) (S) \_\_/\_\_/\_\_

Data Internação: \_\_/\_\_/\_\_

Sexo: F ( ) M ( )

Idade:

Unidade Internação: \_\_\_\_\_

**Internação Atual:**

Diagnóstico principal (motivo internação): \_\_\_\_\_

Doenças de Base: \_\_\_\_\_

Uso de antimicrobiano: S ( ) N ( )

Antimicrobiano :	Via	Data Início	Data Fim
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__

Neutropenia (< 1000/mm<sup>3</sup>): S ( ) N ( ) I ( ) Nº(pior) \_\_\_\_\_ Duração (dias) \_\_\_\_\_

( ) < 1000/mm<sup>3</sup>      ( ) < 500/mm<sup>3</sup>

No momento da internação ou 2 semanas antes da data da hemocultura positiva

Cateter Venoso Central: S ( ) N ( ) I ( )      Data Início: \_\_/\_\_/\_\_

Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

(antes da data da hemocultura positiva/durante toda a internação)

Diálise peritoneal: S ( ) N ( ) I ( )

Data Início: \_\_/\_\_/\_\_

Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

(antes da data da hemocultura positiva)

Hemodiálise: S ( ) N ( ) I ( )

Data Início: \_\_/\_\_/\_\_

Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

(antes da data da hemocultura positiva)

Procedimento cirúrgico: s ( ) N ( ) I ( ) \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_  
 \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_  
 \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

**Internação Prévia:** S ( ) N ( ) I ( ) Data: \_\_/\_\_/\_\_

(período máximo de 1 ano antes da internação atual)

Uso de antimicrobiano: S ( ) N ( )

Antimicrobiano :	Via	Data Início	Data Fim
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__

Neutropenia (< 1000/mm<sup>3</sup>): S ( ) N ( ) I ( )

Cateter Venoso Central: S ( ) N ( ) I ( ) Data Início: \_\_/\_\_/\_\_ Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

Diálise peritoneal: S ( ) N ( ) I ( ) Data Início: \_\_/\_\_/\_\_ Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

Hemodiálise: S ( ) N ( ) I ( ) Data Início: \_\_/\_\_/\_\_ Data Fim \_\_/\_\_/\_\_

Procedimento cirúrgico: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

**Outros Antecedentes:**

História pregressa: Etilismo: S ( ) N ( ) I ( ) Tabagismo: S ( ) N ( ) I ( ) UDEV: S ( ) N ( ) I ( )

Infecção comunitária S ( ) N ( ) I ( ) Qual? \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

Uso de antimicrobiano nos últimos 12 meses: S ( ) N ( ) I ( )

Antimicrobiano :	Via	Data Início	Data Fim
_____	_____	__/__/__	__/__/__
_____	_____	__/__/__	__/__/__

Diálise peritoneal: S ( ) N ( ) I ( ) Data Início: \_\_/\_\_/\_\_ Data Fim \_\_/\_\_/\_\_  
 (antes da data da hemocultura positiva)

Hemodiálise: S ( ) N ( ) I ( ) Data Início: \_\_/\_\_/\_\_ Data Fim \_\_/\_\_/\_\_  
 (antes da data da hemocultura positiva)

**APACHE II - Dia da Internação Hospitalar \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

<b>A. Parâmetros</b>	
Temperatura axilar (° C)	
PAM (PS + 2PD) / 3	
Freq. cardíaca	
Freq. respiratória	
Oxigenação FiO <sub>2</sub> < 0.5 → PaO <sub>2</sub> (PO <sub>2</sub> arterial) FiO <sub>2</sub> = 0.5 → A - aDO <sub>2</sub>	Fi O <sub>2</sub> : PO <sub>2</sub> PCO <sub>2</sub>  BIC: Sat.O <sub>2</sub> :
PH arterial	
Sódio sérico (mmol/ml)	
Potássio sérico (mmol/ml)	
Creatinina sérica (dobrar valor para IRA)	
Hematócrito (%)	
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	
Escala de Glasgow (15- glasglow)	

<b>B. Idade do paciente</b>	
<b>C. Falência sistêmica grave ou imunocomprometido:</b>	
<b>C.1</b> Paciente não operatório ou pós operatório urgência → 5 pontos	
<b>C.2</b> pós operatório eletivo → 2 pontos	
<b>APACHE II: A + B + C</b>	

**Falência Sistêmica grave**

Insuficiência Hepática	Cardíaca	Respiratório	Renal	Imunodepressão
1. Cirrose c/ biópsia 2. Hipertensão porta documentada 3. Passado de HDA devido à hipertensão porta 4. Episódios anteriores de falência hepática, encefalopatia ou coma	ICC classe IV	1. DPOC 2. Incapacidade de se exercitar 3. Hipoxemia crônica documentada 4. hipercapnia 5. policitemia 6. hipertensão pulmonar grave 7. O2 dependente	Dialítico crônico	1. Aids 2. Neoplasia (linfoma, leucemia) 3. Recebendo drogas imunossupressoras (quimioterapia, radioterapia ou altas doses recentes de corticóides)

APACHE II - Dia da hemocultura positiva \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>A. Parâmetros</b>	
Temperatura axilar (° C)	
PAM (PS + 2PD) / 3	
Freq. cardíaca	
Freq. respiratória	
Oxigenação FiO <sub>2</sub> < 0.5 → PaO <sub>2</sub> (PO <sub>2</sub> arterial) FiO <sub>2</sub> = 0.5 → A - aDO <sub>2</sub>	Fi O <sub>2</sub> : PO <sub>2</sub> PCO <sub>2</sub> BIC: Sat.O <sub>2</sub> :
PH arterial	
Sódio sérico (mmol/ml)	
Potássio sérico (mmol/ml)	
Creatinina sérica (dobrar valor para IRA)	
Hematócrito (%)	
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	
Escala de Glasgow (15- glasglow)	

<b>B. Idade do paciente</b>	
<b>C. Falência sistêmica grave ou imunocomprometido:</b>	
<b>C.1</b> Paciente não operatório ou pós operatório urgência → 5 pontos	
<b>C.2</b> pós operatório eletivo → 2 pontos	
<b>APACHE II: A + B + C</b>	

### Falência Sistêmica grave

Insuficiência Hepática	Cardíaca	Respiratório	Renal	Imunodepressão
1. Cirrose c/ biópsia 2. Hipertensão porta documentada 3. Passado de HDA devido à hipertensão porta 4. Episódios anteriores de falência hepática, encefalopatia ou coma	ICC classe IV	1. DPOC 2. Incapacidade de se exercitar 3. Hipoxemia crônica documentada 4. hipercapnia 5. policitemia 6. hipertensão pulmonar grave 7. O2 dependente	Dialítico crônico	1. Aids 2. Neoplasia (linfoma, leucemia) 3. Recebendo drogas imunossupressoras (quimioterapia, radioterapia ou altas doses recentes de corticóides)

## 11. REFERÊNCIAS:

1. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired *MRSA*. 2002. *Lancet* 25; 359 (9320): 1791-1792.
2. Baggett HC, Hennessy TW, Leman R, Hamlin C, Bruden D, Reasonover A et al. An outbreak of community-onset methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in southwestern Alaska. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;42:397-402.
3. Bratu S, Eramo A, Kopec R, Coughlin E, Ghitan M, Yost R et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital nursery and maternity units. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:808-13.
4. Carleton HA., Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*MRSA*): population dynamics of an expanding community reservoir of *MRSA*. *J Infect Dis*. 2004;190:1730-38
5. Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report: Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA*. 1999;282(12):1123-25



6. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated *MRSA*. Information from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, 2003. [Available from] [http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/MRSA\\_comm\\_faq.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/MRSA_comm_faq.htm)
7. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiol Rev.* 1997;10:781-91.
8. Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(17):9865-70.
9. Crowe MJ, Cooke EM. Review of case definitions for nosocomial infection--towards a consensus. Presentation by the Nosocomial Infection Surveillance Unit (NISU) to the Hospital Infection Liaison Group, subcommittee of the Federation of Infection Societies (FIS). *J Hosp Infect.* 1998;39:3-11.
10. David MD, Kearns AM, Gossain S, Ganner M and Holmes A. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: nosocomial transmission in a neonatal unit. *J Hosp Infect.* 2006;64:244-50.

11. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE and Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. Clin Infect Dis 2004; 39:776-82.
12. Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, Kaatz GW and McKinnon PS. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control J Hosp. 2006;27:1025-31.
13. DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. Chest. 2003;123:504S-18S.
14. Deresinski S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. Clin Infect Dis. 2005;40:562-73.
15. Deurenberg RH, Vink C, Driessen C, Bes M, London N, Etienne J, et al. Rapid detection of Panton-Valentine leukocidin from clinical isolates of *Staphylococcus aureus* strains by real-time PCR. FEMS. Microbiol Lett. 2004;240:225-8
16. Diederens BMW and Kluytmans JAJW. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect. 2005;52(3):157-68.

17. Donnio PY, Preney L, Gautier-Lerestif AL, Avril JL and Lafforgue N. Changes in staphylococcal cassette chromosome type and antibiotic resistance profile in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a French hospital over an 11 year period. *J Antimicrobial Chemother.* 2004;53:808-813.
18. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:315-6.
19. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, Cai M, Hansel NN, Perl T, Ticehurst JR, Carroll K, Thomas DL, Nuermberger E, Bartlett JG. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis.* 2005;40:100-7.
20. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med.* 2005;352:1436-44.
21. Garner JS, Jarvis WR, Emory TG – CDC Definitions for nosocomial infections. *Am. J. Infect. Control.* 1988;16:128-40.

22. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-9.
23. Gonzalez BE, Rueda AM, Shelburne SA, Musher DM, Hamill RJ and Hultén KG. Community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as the cause of healthcare-associated infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;1051-56.
24. Grundmann H, Aires-de-Sousa, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Saphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*. 2006;368:874-85.
25. Harbarth S, François P, Schrenzel J, Frankhauser-Rodriguez C, Hugonnet S, Koessler T, Huyghe A, Pittet D. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2005;(6):962-65.
26. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y and, Samore MH. Methodological Principles of case-control studies that analyzed risk factors for antimicrobial resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1055-61.

27. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA. 1998;279(8):593-98.
28. Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M and Cohen SH. Comparisons of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California. J Clin Microbiol. 2006;44:2423-27
29. Ito T, MA XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V *staphylococcal cassette chromosome mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2637-51
30. Jessen O, Rosendal K, Bülow P, Faber V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections: a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. N. Engl. J. Med. 1969;281(12):627-35.
31. Johnson LB, saeed S, Pawlak J, Manzor O and Saravolatz LD. Clinical and laboratory features of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is it really new? Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:133-8.

32. Katayama Y, Teruyo I, Hiramatsu K. Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant staphylococcus haemolyticus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:1955-63.
33. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin-resistant in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;15:49-55.
34. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992–2003. *Clin Infect Dis.* 2006;42:389-91.
35. Kluytmans-VandenBergh MFQ, VandenBergh JAJW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 (Suppl):9-15.
36. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP and Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.

37. Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, Susan MR, White N and Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as a cause of health care-associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control*. 2005;33:385-91.
38. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis*. 2006;193:172-9.
39. Liassine N, Auckenthaler R, Descombes MC, Bes M, Vandenesch F, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Switzerland contains the Panton-Valentine leukocidin or exfoliative toxin genes. *J Clin Microbiol*. 2004 ;42:825-8.
40. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of panton-valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1128-32.
41. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boylevavra S, Daum RS, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002;46:1147-52.

42. Ma XX, Galiana A, Pedreira W, Mowszowicz M, Christophersen I, Machiavello S, Lope L, Benaderet S, Buela F, Vincentino W, Albini M, Bertaux O, Constenla I, Bagnulo H, Llosa L, Ito Tand Hiramatsu K. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:973-6.
43. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infectious. *Int J Antimicrob Agent*. 2006;(27):87-96.
44. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K et al. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:701-06.
45. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-8
46. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;(355):666-74.
47. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, et al. Enterococci Resistant to Multiple Antimicrobial Agents, Including Vancomycin: Establishment of Endemicity in a University Medical Center. *Ann Intern Med*. 1995;123:250-9.



48. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-may 1999, Issue June 1999. Am J Infect Control. 1999;27:520-32.
49. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issue October 2004. Am J Infect Control. 2004;32:470-85.
50. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin Infect Dis. 2001;33:990-6.
51. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandernesh F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2003;22:2976-84.
52. Oliveira DC, Tomasz A, Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis. 2002;2:180-89.
53. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, Pearman JW, Tenover FC, Kapi M, Tiensasitorn C, Ito T, Hiramatsu K. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol. 2002;40:4289-94.

54. Panagea S, Perry JD, Gould FK. Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:581-2.
55. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V and Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1020-5.
56. Regev-Yochay G, Rubinstein E, Barzilai A, Carmeli Y, Kuint J, Etienne J, Blech M, Smollen G, Maayan-Metzger A, Leavitt A, Rahav G, Keller N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(3):453-56.
57. Reinert C. Genes de virulência agr-dependentes em cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina isoladas no Brasil. Tese de Doutorado – FCF USP. 2006, 110p.
58. Ribeiro A, Dias C, Carvalho MCS, Berquó L, Ferreira FA, Santos RNS, Carvalho BTF, Figueiredo AM. First report of Infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1985-88.
59. Robinson DA and Enright MC. Multilocus sequence typing and evolution of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:92-97.
60. Rybak MJ, LaPlante KL. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacother.* 2005;25:74-85

61. Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging Pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:451-55.
62. Saiman L, O'Keefe M, Graham III PL, Wu F, Said-salim B, Kreiswirth B, LaSala A, Schlievert PM, Della-latta P. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1313-19.
63. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infec Dis*. 2003;36:131-39.
64. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. A study of one hundred and twenty-two cases and a review of the literature concerned with experimental infection in animals. *Arch Inter Méd*. 1941;68:851-75.
65. Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. *Brit Med J*. 1963;1:308-11.
66. Suzuki E, Kuwahara-arai K, Richardson JF, Hiramatsu K. Distribution of *mec* regulator genes in methicillin-resistant staphylococcus clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;12:19-26.
67. Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, Killgore G, Projan SJ, Patel JB et al. Characterization of a strain of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Widely disseminated in the United states. *J Clin Microbiol*. 2006;44:108-18.

68. Trindade PA, Pacheco RL, Costa SF, Rossi F, Barone AA, Mamizuka EM, Levin AS. Prevalence of SCC<sub>mec</sub> type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* J Clin Microbiol. 2005;43:3435-37.
69. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. J Hosp Infect. 1993;25:97-108.
70. Utsui Y, Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 1985;28:397-403.
71. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying panton-valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis. 2003;9(8):978-84.
72. Von Eiff C, Friedrich AW, Peters G and Becker K. Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49:157-62.
73. Wannet WJ, Heck ME, Pluister GN, Spalburg E, van Santen MG, Huijsdens XW et al. Pantone-Valentine leukocidin positive MRSA in 2003: the Dutch situation. Euro Surveill. 2004;9:28-9.

74. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 4):269-72.
75. Zetola N, Francis JS, Bishai WR. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. Lancet Infect Dis. 2005;5:275-86.
76. Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, Chambers HF. A Proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to beta lactams in staphylococci. Science. 2001;1962-65.