A resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina em hospital de Caxias do Sul

The resistance of Staphylococcus aureus *to oxacilin in a Caxias do Sul hospital*

WILSON PALOSCHI SPIANDORELLO – Doutor em Medicina – Pneumologia, Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Cirurgia Torácica da Universidade de Caxias do Sul.
FERNANDA MORSH – Bioquímica-Chefe do laboratório de microbiologia do Hospital Nossa Senhora Medianeira.
SILVANA SEBBEN – Bioquímica-Chefe do laboratório de análises clínicas do Hospital Nossa Senhora Medianeira.
FRANCA STEDILE ANGELI SPIANDORELLO – Estudante de Medicina na UCS.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Hospital Nossa Senhora Medianeira, Caxias do Sul

✉ Endereço para correspondência:
Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Hospital Nossa Senhora Medianeira
Rua General Arcy da Rocha Nobrega 421 – CEP 95040-290
Caxias do Sul – RS

SINOPSE

O objetivo do estudo foi verificar a resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina num hospital de Caxias do Sul e orientar a prescrição de antibióticos no início dos tratamentos em que este germe é um agente etiológico provável. Foram estudados 194 pacientes e cultivadas 214 amostras de *Staphylococcus aureus*. Encontraram-se 32,7% de amostras resistentes à oxacilina, nenhuma à vancomicina e 92,6% à penicilina. Concluiu-se que, para os casos graves de infecção com suspeita de o *Staphylococcus aureus* ser o agente etiológico, é mais seguro usar inicialmente a vancomicina, devido ao alto índice de resistência do microorganismo à oxacilina. Porém, sempre que o diagnóstico do germe for obtido e for confirmado que ele não é resistente, seria preferível usar a oxacilina ou outro antibiótico sensível e com boa penetração no sítio da infecção. Dessa forma, se retardaria o surgimento de resistência à vancomicina.

UNITERMOS: *Staphylococcus Aureus*, Infecção Hospitalar, Resistência Bacteriana, Antibioticoterapia.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the Staphylococcus aureus oxacilin resistance in a Caxias do Sul hospital. The knowledge of the antibiotic resistance can orient the initial prescription when this germ is a probable etiologic agent. It was studied 194 patients in which 214 Staphylococcus aureus *were cultured. From 214 samples, 32,7% was oxacilin resistant, 0% was vancomicin resistant and 92,6% was penicillin resistant. It was concluded that in severe cases where the* Staphylococcus aureus *is a probable etiologic agent it is safer to prescribe the vancomicin as the antibiotic of choice because oxacilin is resistant in high proportion. Otherwise, when the etiology would be confirmed and there wouldn't be any resistance, it would be preferable to prescribe oxacilin or other sensible antibiotic with good penetration in the infection site. This action could postpone the* Staphylococcus aureus *vancomicin resistance*.

KEY WORDS: Staphylococcus Aureus, *Hospital Infection, Bacterial Resistance, Antibiotic Therapy.*

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é um germe patogênico que com freqüência acomete pacientes hospitalizados, associando-se significativamente a morbidades e mortes. A resistência que este microorganismo vem desenvolvendo aos antibióticos tem sido motivo de grande preocupação. Na era pré-antibiótica, a mortalidade por sepse devido ao *S. aureus* que acometia o pulmão, ossos e celulite alcançava 82% (1). Uma das primeiras drogas desenvolvidas para vencer essa bactéria foi a sulfonamida. Usada com grande esperança de 1937 a 1942, ela, no entanto, não confirmou a expectativa de sucesso no tratamento das osteomielites por *S. aureus*. A partir de 1942, a penicilina passou a ser utilizada para o tratamento de humanos e rapidamente reduziu a mortalidade de 80 para 35% (2), tendo sido o primeiro antibiótico a ter sucesso no tratamento das infecções causadas pelo germe. Porém, já em 1945, Spink e Ferris (3) relataram casos de resistência microbiana, até então incomuns, que aumentaram de modo acentuado em hospitais que a usavam intensamente, sendo responsáveis por epidemias freqüentes. Nas décadas de 1960 e 1970, surgiram as penicilinas semi-sintéticas para o combate dos *S. aureus* resistentes à penicilina, contudo, já em 1961, Jevons (4) relatava caso de resistência às novas drogas. As cepas resistentes receberam a denominação MRSA (methicilin-resistant *S. aureus*) na língua inglesa, no Brasil MARSA ou ORSA (*S. aureus* resistente à oxacilina), já que a meticilina não era testada nos antibiogramas, por sua inexistência no comércio nacional. Panlilio e cols. (5), revisando os dados do *National Nosocomial Infections Surveillance*, descreveram um grande aumento da resistência à meticilina nos Estados Unidos, que passou de 2,4% em 1975 para 29% em 1991; no País de Gales, Morgan e cols. (6) registraram um aumento de 4% para 43% no período de 1993 a 1997. A teicoplanina e, especialmente, a vancomicina são os antibióticos de escolha para o tratamento das cepas ORSA, sendo que essa última possui poucos casos descritos de resistência intermediária

(7, 8). O objetivo do presente trabalho foi melhorar o conhecimento sobre a resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina, com vistas a auxiliar no tratamento empírico das infecções, e possibilitar o uso criterioso da vancomicina, reduzindo, assim, as probabilidades de surgimento de resistência (9). Outros objetivos foram: descrição dos sítios de infecção e dos locais do hospital onde o germe foi mais freqüentemente encontrado; investigação da relação da resistência do germe com as cirurgias; a descrição do uso dos antibióticos e a freqüência de morte do paciente quando o *Staphylococcus aureus* foi diagnosticado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas as amostras de *Staphylococcus aureus* identificadas em infecções de pacientes internados no Hospital Nossa Senhora Medianeira no período compreendido entre setembro de 1995 e novembro de 1999. Incluiu-se no estudo a amostra resistente quando esse germe foi cultivado mais de uma vez numa mesma infecção e os resultados foram discordantes. Por outro lado, quando os resultados eram concordantes, contou-se somente uma das amostras.

O material foi examinado por uma microbiologista e, posteriormente, pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, que acompanhava os pacientes durante as suas internações hospitalares e registrava os dados num protocolo.

Os materiais biológicos, devidamente identificados, eram inicialmente analisados pelo método de Gram. O material foi considerado adequado para as culturas quando havia a presença de bactérias junto com células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, podendo haver presença de fagocitose ou não. Após a visualização de cocos gram-positivos nas lâminas já coradas, os materiais eram semeados em ágar sangue de carneiro a 5% e incubados em aerobiose, de 8 a 12 horas, em estufa a 35ºC. Todos os estafilococos foram testados quanto à capacidade de coagular plasma fresco citratado de indivíduos sadios, sem coagulopatia. A identificação precisa das espécies de *Staphylococcus* e os antibiogramas, que incluíam a concentração inibitória mínima (MIC), foram obtidos pelo método automatizado Microscan (AutoScan) da Dade (Bohering), segundo a regulamentação do *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (10).

As placas utilizadas no sistema foram as positivas Combo 12 (Dade), que testaram os seguintes substratos para determinar o bioquimismo do *Staphylococcus aureus*: cristal violeta; *micrococcus screen*; nitrato; novobiocina; glicosidases; indoxil fosfatase; Voges-Proskauer; Dnase; optoquina; fosfatase; bile esculina; pirrolidonil-beta-naftilamida; arginina; uréia; os carboidratos (Raf, Lac, Tre, Sor, Ara, Mns, Rbs, Inu, e Man); NaCl a 6,5%; piruvato; betalactamase e hemólise. Estas placas também mediam a MIC segundo critérios do NCCLS (10).

As placas de automação, devidamente inoculadas com as colônias (segundo o sistema Prompt da Dade), foram incubadas durante 24 horas para então serem lidas no equipamento de leitura e interpretação dos resultados (AutoScan) da Dade. Os resultados foram aceitos quando as probabilidades de identificação do gênero e da espécie foram acima de 97%. O leitor de placas passou diariamente por um controle de qualidade e calibração e, também, por controles com cepas padrão, que no caso do *Staphylococcus aureus* foram a de ATCC 29213, recomendada pelo NCCLS (11).

As amostras de *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes, com MIC maior ou igual a 4, foram testadas em ágar, contendo 6 mg/ml de oxacilina em 4% de NaCl, para a confirmação da resistência e identificação das cepas de resistências limítrofes.

Por ser um trabalho descritivo, os dados foram analisados através de contagem e de proporções. Foram obtidas as proporções de resistência à penicilina, à oxacilina e à vancomicina dividindo o número de amostras resistentes pelo número total de amostras e multiplicando o resultado obtido por 100.

Os sítios foram classificados na fase de análise dos dados com base nas maiores freqüências encontradas. As médias das idades entre os sexos foram comparadas utilizando-se o teste Anova. O teste Qui-quadrado foi usado para: (1) comparar os germes identificados nas secreções endotraqueais dos pacientes que se submeteram a ventilação mecânica com os dos que não se submeteram; (2) comparar a resistência à oxacilina dos pacientes que iniciaram o uso de antibióticos na data ou após a liberação do resultado do exame microbiológico com a dos que já faziam uso prévio de algum tipo de antibiótico; (3) comparar a resistência à oxacilina das amostras dos pacientes que não se submeteram a cirurgia com a dos que já tinham a cultura do *Staphylococcus aureus* antes de realizar a cirurgia e com a dos que, ao serem operados, ainda não tinham a presença do germe; e (4) comparar a mortalidade dos pacientes que tiveram a presença de um germe resistente com a dos que não tiveram resistência. Foi medido o risco relativo e o intervalo de confiança nos mesmos testes anteriores, com exceção das comparações cirúrgicas, onde existiam três estratos. A comparação entre os tempos de uso de antibióticos prévios ao recebimento das amostras cultivadas de *Staphylococcus aureus* foi feita com o teste de Mann-Whitney.

Os dados foram registrados no banco de dados relacional do FoxPro 2.6 e analisados pelo Epi Info 6.04.

RESULTADOS

O estudo foi realizado no Hospital Nossa Senhora Medianeira, em Caxias do Sul, RS, que possui 136 leitos e atende pacientes clínicos e cirúrgicos de todas as especialidades. O hospital possui uma CTI de adulto, com 10 leitos, e uma CTI pediátrica e neonatal, com 12 leitos.

Foram cultivadas 214 amostras de 194 pacientes. Dentre as 214 amostras,

70 (32,7%) foram resistentes à oxacilina, nenhuma à vancomicina; de 202 amostras testadas para a penicilina, 185 (92,6%) foram resistentes a ela. Os sítios mais freqüentemente encontrados são mostrados na Tabela 1.

Dos 194 pacientes, 114 (58,8%) eram do sexo masculino e 80 (41,2%) do feminino. A média das idades foi de 52 anos, a mediana de 57 anos; a variação de idade foi do recém-nascido até os 92 anos. Nos homens a média das idades foi de 49,8 anos, e nas mulheres, 55,2 anos. A comparação entre essas duas médias não mostrou diferença estatística significativa (p = 0,73). A média do tempo de internação hospitalar foi de 23 dias e a mediana de 17 dias, variando entre 2 e 184 dias.

Tabela 1 – Sítios onde os Staphylococcus aureus foram obtidos

Sítios	Número de casos	Proporção (%)
Vias aéreas inferiores	74	34,6
Incisão cirúrgica	30	14,0
Abscessos	17	7,9
Hemoculturas	16	7,5
Outros	77	36,0

Dos 194 pacientes, 104 (53,6%) estiveram internados em CTI, tendo 78 (75%) deles sido submetidos a ventilação mecânica, na qual foram cultivadas 12 (15,4%) hemoculturas positivas, que representam 75% do total das 16 hemoculturas positivas obtidas. O germe foi identificado no aspirado endobrônquico de 64 (82%) dos 78 pacientes submetidos à ventilação mecânica, o que corresponde a 86,5% do total das 78 amostras obtidas das vias aéreas inferiores. A comparação do número de germes identificados nas vias aéreas inferiores dos pacientes em ventilação mecânica (64 de 78 amostras) com o dos que não se submeteram a ventilação mecânica (10 de 116 amostras) mostrou diferença estatística significativa (p< 0,0001).

Das 70 amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, 52 (74,3%) eram de pacientes que se encontravam na CTI, uma relação 2,35 vezes superior (IC 1,48 a 3,74) à do restante do hospital.

Dos 194 pacientes, 131 (67,5%) se submeteram a cirurgias, tendo neles sido identificadas 145 culturas de *S. aureus*; já nos 63 (32,5%) pacientes não cirúrgicos foram identificadas 69 culturas.

A resistência à oxacilina foi comparada em três grupos: (1) pacientes não cirúrgicos; (2) pacientes cirúrgicos com infecção por *S. aureus* prévia ao procedimento; (3) pacientes cirúrgicos com desenvolvimento da infecção por *S. aureus* após a cirurgia. Dos 70 casos de resistência à oxacilina, 18 (25,7%) eram não cirúrgicos, em 9 (12,9%) já tinha sido identificado o *S. aureus* antes da cirurgia e em 43 (61,4%) o germe foi identificado após a cirurgia (p < 0,0001).

Das 70 amostras resistentes à oxacilina, 65 (92,9%) eram de pacientes que estavam usando antibiótico antes de se conhecer o resultado microbiológico e somente 5 (7,1%) não. Já entre as 144 amostras sensíveis à oxacilina, 80 (55,6%) eram de pacientes que usavam antibióticos antes do resultado e 64 (44,4%) de pacientes que ainda não usavam. A comparação de amostras resistentes à oxacilina com o uso de antibióticos antes e após identificar o germe foi de 6,19 (IC 2,61 a 14,67), p < 0,0001. Já a comparação das amostras resistentes com as sensíveis quanto ao tempo que os pacientes vinham usando antibióticos antes da identificação dos germes mostrou que a mediana foi de 12 dias de uso (mínimo 1 e máximo 121 dias) nas cepas resistentes e de 4 dias (mínimo 1 e máximo 75 dias) nas sensíveis (p < 0,0001).

A mortalidade dos 194 pacientes foi de 18,6% (n=36): entre os 60 pacientes com germe resistente à oxacilina, ela foi de 23,3% (n=14), enquanto que, entre os 134 pacientes com germes sensíveis, ela foi de 16,4% (n=22). A relação entre uma e outra foi de 1,34 (IC 0,83-2,15), p=0,25.

Para o tratamento dos 194 pacientes foram usados 590 antibióticos, conforme mostra a Tabela 2.

DISCUSSÃO

Infecções por *S. aureus* têm sido endêmicas em muitos hospitais (12), tendo o mesmo sido observado neste estudo, que mensalmente identificou este germe em culturas.

O *Staphylococcus aureus* foi resistente à oxacilina em 32,7% das amostras examinadas. O sítio bronco-pulmonar foi onde o *S. aureus* foi mais encontrado (34,6% das amostras), seguido pelo cirúrgico (14% das amostras), que, somados, constituem 48,6%, aproximadamente a metade das infecções.

Tem sido relatadas diferentes resistências dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina em várias partes do mundo. Ikemoto e cols (13), no Japão, encon-

Tabela 2 – Lista dos antibióticos que foram usados nos pacientes durante a internação hospitalar

Antibiótico	Número de vezes utilizado
Oxacilina	58
Vancomicina	52
Gentamicina	48
Ciprofloxacin	47
Amicacina	43
Cefazolina	39
Cefalotina	34
Ceftriaxona	27
Ceftazidime	22
Sulfametoxazol-trimetropin	22
Norfloxacin	21
Amoxacilina clavulanato	18
Clindamicina	18
Metronidazole	18
Penicilina G	16
Cefoxitina	12
Imipenem cilastina	10
Cefalexima	10
Outros	75
Total	590

traram 67% de resistência nas infecções respiratórias inferiores. Na Europa, Voss e cols, (14) examinando 43 laboratórios em dez países, encontraram valores que variaram de menos de 1% na Escandinávia até acima de 30% na Espanha. A Tabela 3 mostra outros índices de resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina em outras partes do mundo.

Alguns relatos no Brasil mostram 21,6% de resistência à oxacilina em Fortaleza (1989) (15) e 28,6% na Paraíba (1991) (16), índices que variaram de 12% no setor de emergência a 57% no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul (1989) (17). Portanto, os achados aqui obtidos estão dentro dos limites já descritos de resistência antimicrobiana.

A históra do tratamento do *Staphylococcus aureus* inicia com a penicilina em 1942. Na quinta edição do livro de Goodman & Gilman (18), "As Bases Farmacológicas da Terapêutica", editado em 1977, a penicilina G se mantinha como a primeira indicação para o tratamento das cepas meticilino-sensíveis, as penicilinas penicilinase-resistentes para as cepas meticilino-sensíveis e a vancomicina para as cepas meticilino-resistentes. Autores como Sorrell e cols. (19), em 1982, propuseram que a vancomicina fosse empregada somente no tratamento de infecções sérias, sendo seu uso particularmente útil no tratamento das infecções causadas por estafilococos meticilino-resistentes, incluindo a pneumonia, a endocardite, o empiema, a osteomielite e os abscessos de tecidos moles. Em 1996, a penicilina G deixou de ser indicada para o tratamento do *Staphylococcus aureus* na 19ª edição do livro de Goodman & Gilman (20). O achado de resistência à penicilina encontrado no presente estudo (92,6%) corrobora as conclusões já obtidas pelos autores citados: o *S. aureus* parece ter vencido a batalha contra a penicilina. As penicilinas oxacilino-resistentes, neste trabalho, revelaram 32,7% de resistência, alcançaram 67,3% no de Ikemoto e parecem estar seguindo o caminho já trilhado pela penicilina. Em pouco mais de 20 anos a indicação de Sorrell e cols. (19), para o uso da vancomicina somente em infecções oxacilino-resistentes, tende a se tornar sem efeito, pela resistência elevada à oxacilina alcançada pelo *Staphylococcus aureus*, especialmente nos casos iniciais do tratamento das infecções, quando o diagnóstico microbiológico e o teste antimicrobiano *in vitro* ainda não podem ser estabelecidos (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

No caso de o *Staphylococcus aureus* se tornar resistente também à vancomicina, já existe a perspectiva da indústria farmacêutica de produzir novos antibióticos para este fim. Em alguns países encontra-se em fase III de estudo clínico o quinopristan-dalfopristin (Synercid), droga que tem sido usada para o combate ao *Enterococcus faecium,* ao *Streptococcus pneumoniae* e ao *Staphylococcus aureus*, todos eles resistentes à vancomicina (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). No entanto, antes mesmo de ser empregada amplamente na clínica, já há relatos de resistência a esta droga (37). O processo parece se repetir: novas drogas surgem e bactérias antes sensíveis já se tornam resistentes a elas, até que um dia a população de bactérias resistentes se torna tão grande que não deixa mais lugar para tais antibióticos atuarem. Parece não ser possível impedir o aumento da prevalência de cepas resistentes aos antibióticos, porém é possível prolongar o tempo para que este fenômeno ocorra se quantidades menores de antibióticos forem empregados. Para isto, seria necessário que apenas os pacientes que realmente possuem uma infecção fossem tratados com antibióticos. Portanto, a melhor capacidade de diagnóstico do agente etiológico deve ser o fator diferencial.

Tabela 3 – Índices de resistência do Staphylococcus aureus à meticilina em diferentes locais do mundo

Autor	Local	Sítio	Período	Resistência (%)
Swanston WH [19]	Trinidad	Vários	1995-1996	4,6
Ashiq B e Tareen AK.[20]	Karachi	Vários	1987-1988	5,0
Perera J e cols.[21]	Sri Lanka	Vários	1992	21,5
Peltroche-Llacsahuanga H. e cols.[22]	Alemanha	FO	1995	28,0
Kusano N & Nakasone I [23]	Japão	Vários	1986	37,8
			1987	49,8
			1988	60,6
			1999	63,2
Ida T e cols.[24]	Japão	VAI	1992-1993	42,9
		Pus		33,1
		CS		14,0
Peacock JE Jr. e cols.[25]	Estados Unidos	FO	1979	38,0
		VAI		31,0
		CS		24,0
Morgan M. e cols.	País de Gales	CS e SNC	1997	43,0
Cheong I e cols.[26]	Malásia	FO e úlceras	1990-1991	64,2
		CS		6,9
Sow AL. e cols.[27]	Senegal	Vários	1994-1996	66,4
Ikemoto H. e cols.	Japão	VAI	1996-1997	67,3

VAI (vias aéreas inferiores); FO (ferida operatória); CS (corrente sangüínea); SNC (sistema nervoso central).

Neste estudo, foram utilizados 560 antibióticos para tratar os 194 pacientes com *Staphylococcus aureus*, conforme mostra a Tabela 2. Em 92% dos casos, os pacientes já estavam usando antibiótico quando o germe foi identificado como resistente à oxacilina, enquanto que, quando o germe era sensível à oxacilina, somente 55,6% estavam usando antibióticos. A diferença estatística da comparação destes dois grupos também sugere que o uso de antibióticos antes da identificação do germe é seguido por um índice de resistência superior.

O *Center for Disease Control* (CDC) (38, 39, 40) recomenda que seja restringido o uso da vancomicina para que os *S. aureus* não se tornem resistentes a ela. Por isso, sua utilização seria indicada para tratamento das infecções produzidas pelo *S. aureus* quando houvesse resistência à oxacilina. O CDC, porém, acrescenta outras indicações e as classifica como de uso prudente (40). Entretanto, nos casos graves, ainda sem a confirmação diagnóstica, o índice de resistência à oxacilina, de 32%, torna a escolha de outro antibiótico, que não a vancomicina, um risco excessivamente alto.

CONCLUSÃO

A resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina no hospital estudado foi de 32,4%; não foi identificada resistência à vancomicina. A penicilina, com resistência de 92,6%, não tem mais lugar como droga terapêutica para o germe. Para os casos graves de infecção, nos quais há a suspeita de o *Staphylococcus aureus* ser o agente etiológico, é mais seguro usar a vancomicina como antibiótico de escolha, devido ao alto índice de resistência do microorganismo à oxacilina; porém, sempre que o diagnóstico do germe for obtido e for confirmado que ele não é resistente, é aconselhável usar a oxacilina ou outro antibiótico sensível e com boa penetração no sítio da infecção. Essa seria uma forma de retardar o surgimento de resistência à vancomicina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SKINNER D, KEEFER CS. Significance of bacteremia caused by *S. aureus*; study of 122 cases and review of literature concerned with experimental infection in animals. Arch Intern Med 1941; 68:851-75.
2. JOHN JF, BARG N. Staphylococcus aureus in C. Glen Mayhall Hospital Epidemiology and Infection Control 1996; 271-90.
3. SPINK WW, FERRIS V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant stains of staphylococci. Science 1945; 102:221.
4. BARBER M. Methicilin-resistant staphylococci. J Clin Pathol 1961; 14:385-93
5. PANLILIO AL, CULVER DH, GAYNES RP et al. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13:582-86.
6. MORGAN M, SALMON R, EVANS-WILLIAMS D, HOSEIN I, LOOKER DN. Resistance to methicillin in isolates of Staphylococcus aureus from blood and cerebrospinal fluid in Wales, 1993-1997.
7. SMITH TL, PEARSON ML, WILCOX KR, CRUZ C et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group. N Engl J Med; 340:493-501, 1999.
8. HANAKI H, LABISCHINISKI H, INABA Y, KONDO N, MURAKAMI H, HIRAMATSU K. Increase in glutamine-non-amidated muropeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain Mu50. J Antimicrob Chemother; 42:315-20, 1998.
9. INABA Y, HIRAMATSU K. Emergence of hetero-VRSA strains in Japanese hospitals and its countermeasure. Nippon Rinsho; 56:2699-705, 1998.
10. MARY JC, WILLIAN AC. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobicaly. Aproved Standard M&-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA. 1997; 14-17.
11. STOAKES L, SCHIEVEN BC, OFORI E et al. Evaluation of the Microscan Rapid Pos Combo panels for identification of staphylococci. J Clinical Microbiol 1992; 30:93-5.
12. BRUN-BUISSON C. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: evolution and epidemiology, clinical impact, and prevention. Pathol Biol 1998; 46:227-34.
13. IKEMOTO H, WATANABE K, MOTO T et al. Susceptibilities of bacteria isolated from patients with lower respiratory infections diseases to antibiotics. Jpn J Antibiot; 51:437-74, 1998
14. VOSS A, MILATOVIC D, WALLRAUCH-SCHWARZ C, ROSDAHL VT, BRAVENY I. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:50-5.
15. FREITAS CC, ESPÓSITO RC, CABALLIDO JM, ARAGÃO TVG. Resistência e tolerância a antibióticos em cepas de Staphylococcus aureus isoladas de pacientes do HUAP-UFF. RBM Rev Bras Med; 1989:46:314-6.
16. SANTOS FILHO L, FREITAS FIS, SIQUEIRA JÚNIOR JP. Evolução da resistência às drogas pelo Staphylococcus aureus num hospital universitário do Brasil. Folha Méd 1994; 108:101-3
17. MARQUES AR, PETRILLO VF, HOEFEL HK. Ocorrência de Staphylococcus aureus resistente à oxacilina em um hospital universitário no Brasil. Rev. AMRIGS, 1989; 33:202-4.
18. WEINSTEIN L. Antimicrobial Agents In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Co. 5 Ed. 1975; 1090-1112
19. SORRELL TC, PACKHAM DR, SHANKER S, FOLDES M, MUNRO R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med, 1982; 97:344-350.
20. CHAMBERS HF, SANDE MA. Antimicrobial Agents - General Considerations In: Goodman & Gilman´s The Pharmacological Basis of Therapeutics 9 Ed.McGraw-Hill 1996; 1029-56.
21. SWANSTON WH. Methicillin resistant Staphylococcus aureus. West Indian Med J 1999; 48:20-2.
22. ASHIQ B, TAREEN AK. Methicillin resistant Staphylococcus aureus in a teaching hospital of Karachi - a laboratory sudy. JPMA J Pak Med Assoc 1989; 39:6-9.
23. PERERA J, RANJITHAN C, GAMAGE S. Methicillin resistant Staphylococcus aureus. Ceylon Med J 1992; 37:12-4
24. PELTROCHE-LLACAHUANGA H, HAASE G, LUTTICKEN R. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)-klinische impplikationen. Chirurg 1998; 69:801-5
25. KUSANO N, NAKASONE I. Nosocomial infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Rinsho Byori 1990; 38:990-7.
26. IDA T, NONOYAMA M, HASOBE T, SHIMAUCHI C, INOUE M, OKAMOTO R. Epidemiological survey of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from 34 hospitals in Japan. Jpn J Antibiot 1994; 47:585-94.
27. PEACOCK JE Jr, MARSIK FJ, WENZEL RP. Methicillin resistante Staphylococcus aureus: introdution and spread within a hospital. Ann Intern Med 1980; 93:526-32.
28. CHEONG I, TAN SC, WONG YH, ZAINUDIN BM, RAHMAN MZ. Methicil-

lin-resistant Staphylococcus aureus (mrsa) in a Malaysian hospital. Med J Malaysia 1994; 49:24-8.
29. SOW AL, WADE A, FAYE-NIANG MA et al. Staphylococcus aureus resistants a la meticilline a Dakar. Med Trop 1998; 58:155-7.
30. MILLER JL. FDA approves quinupristin-dalfopristin for some vancomycin-resistant infections. Am J Health Syst Pharm 1999; 56:2174
31. RUBISTEIN E, PROKOCIMER P, TALBOT GH. Safety and tolerability of quinupristin-dalfopristin: administration guidelines. J Antimicrob Chemother 1999; 44 Suppl A:37-46.
32. MOELLERING RC. Quinupristin-dalfopristin: therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 1999; 44 Suppl A:24-30.
33. PECHERE JC. Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci infections: the role of quinupristin-dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1999; 44 Suppl A:11-8.
34. REINERT RR, KRESKEN M, MECHERY V, LEMPERLE M, LUTTICKEN R. In vitro activity of quinupristin-dalfopristin agains erytromycin-susceptible and erytromucyn-resistant Streptococcus pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:662-5.
35. LECLERCQ, R. COURVALIN P. Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria. Lancet 1998; 352:591-2.
36. JONES RN, BALLOW CH, BIEDENBACH DJ, DEINHART JA, SCHENTAG JJ. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28, 000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31:437-51.
37. AESCHILIMANN JR, ZERVOS MJ, RYBAK MJ. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium with RP 59500 (quinupristin-dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro pharmacodynamic infection model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2710-7.
38. CDC. Interim Guidelines for Prevention and Control of Staphylococcal Infection Associated with Reduced Susceptibility to Vancomycin. MMWR 1997; 46: 626-28, 35
39. CDC. Staphylococcus aureus with Reduced Susceptibility to Vancomycin – United States, 1997. MMWR 1977; 46:765-66
40. CDC. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistence Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1995; 44:1-3.