

Padrão de sensibilidade de 117 amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* isoladas em 12 hospitais

W.V.L. FARIAS, H.S. SADER, I.L. LEME, A.C. PIGNATARI

Laboratório Especial de Microbiologia Clínica, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO — OBJETIVO. Avaliar o padrão de sensibilidade *in vitro* de amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* sensíveis (ORSA) e resistentes à oxacilina (ORSA) a outros antimicrobianos que podem ser utilizados no tratamento de infecções estafilocócicas.

MATERIAL E MÉTODO. Foram analisadas 117 amostras clínicas de *S. aureus* isoladas em vários hospitais de São Paulo. Também foram incluídas amostras isoladas em Campinas, SP, e João Pessoa, PB. A avaliação da sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos foi realizada pela técnica de microdiluição em caldo, utilizando os procedimentos preconizados pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). Foi avaliada a concentração inibitória mínima (MIC) para 24 antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos, macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas. Foram avaliadas tanto drogas disponíveis comercialmente quanto as que ainda se encontram em fase de pesquisa. A resistência cruzada entre dez fluoroquinolonas foi avaliada em 24 amostras.

RESULTADOS. Os glicopeptídeos, o RP-59500 e a mupirocina foram os antimicrobianos que apre-

sentaram maior atividade *in vitro* contra amostras de ORSA (100% sensibilidade). Oitenta e sete por cento das amostras de ORSA foram sensíveis à ciprofloxacina (MIC₅₀ 0,25 μ g/mL), enquanto que, para os ORSA, a sensibilidade foi de apenas 38% (MIC₅₀ >4 μ g/mL). A resistência cruzada para as fluoroquinolonas foi observada mesmo para drogas não disponíveis comercialmente. As fluoroquinolonas que permaneceram ativas contra amostras resistentes à ciprofloxacina (clinafloxacina e WIN-57.273) apresentaram MICs 8 a 64 vezes mais elevados que as amostras sensíveis à ciprofloxacina, sugerindo que, quando lançadas na prática clínica, esses MICs possam se elevar ainda mais, inviabilizando o uso clínico desses compostos.

CONCLUSÃO. Os resultados do presente estudo mostraram uma alta taxa de resistência a antimicrobianos das amostras de *S. aureus* nos hospitais do Brasil, restando poucas opções para o tratamento de infecções causadas por ORSA.

UNITERMOS: *Staphylococcus aureus*. Atividade antimicrobiana *in vitro*. Resistência a antimicrobianos. Quinolonas. Glicopeptídeos.

INTRODUÇÃO

As infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, tanto hospitalares quanto domiciliares, apresentam morbidade e mortalidade elevadas. O aumento crescente da frequência de *S. aureus* resistentes a oxacilina (ORSA) e a possibilidade do aparecimento de amostras resistentes a vancomicina tornam importante o desenvolvimento de novas drogas com atividade antiestafilocócicas.

O primeiro grande surto de ORSA descrito na literatura ocorreu em 1963¹; desde essa data, as publicações mostrando surtos intra-hospitalares causados por essa bactéria tornaram-se cada vez mais frequentes, assumindo proporções assustadoras. A ocorrência de casos na comunidade também vem se tornando um problema, principalmente em usuários de drogas intravenosas. Amostras

de ORSA são, geralmente, resistentes a inúmeros antimicrobianos, incluindo todos os outros β -lactâmicos, os macrolídeos, as lincosaminas, os aminoglicosídeos, o cloranfenicol e a tetraciclina.

A vancomicina é o antibiótico de escolha para o tratamento de infecções causadas por ORSA¹. Apesar de ainda não terem sido descritas amostras de *S. aureus* resistentes aos glicopeptídeos, existem relatos de resistência relativa (MIC = 8 μ g/mL, o qual é interpretado como intermediário pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]) a essa classe de antimicrobianos em estafilococos coagulase negativos (ECN)², especialmente *S. haemolyticus*³, e em espécies de enterococos⁴. A evidência de resistência aos glicopeptídeos mediada por plasmídeo em enterococos é um motivo de grande preocupação por causa do risco potencial de disseminação dessa resistência

para outras espécies de bactérias gram-positivas, principalmente *S. aureus*. Em recente trabalho, Daum *et al.*⁵ observaram uma diminuição da sensibilidade de *S. aureus*, tanto a vancomicina quanto a teicoplanina, quando essas bactérias eram incubadas de forma seriada em baixas concentrações de vancomicina. Isso aumenta ainda mais a preocupação com o surgimento de amostras de *S. aureus* resistentes aos glicopeptídeos.

Os laboratórios de microbiologia desempenham papel importante não somente na detecção de resistência aos antimicrobianos de uso clínico como, também, às drogas que possam, futuramente, ser utilizados no tratamento de infecções causadas por amostras de *S. aureus* multirresistentes. Em virtude da facilidade que essa espécie tem demonstrado para desenvolver resistência a antimicrobianos, é provável que tenhamos dificuldade no tratamento de infecções estafilocócicas. O objetivo do presente estudo foi avaliar novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* isolados nos hospitais brasileiros, em particular os de São Paulo.

MATERIAIS E MÉTODO

Foram avaliadas 117 amostras clínicas de *S. aureus* isoladas em 11 hospitais, no período de setembro de 1990 a janeiro de 1992. As amostras foram retiradas do banco de microrganismos do laboratório especial de microbiologia clínica (LEMC) da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Os hospitais que forneceram as amostras foram os seguintes: Hospital São Paulo (21 amostras), Hospital Evaldo Foz (4 amostras), Hospital Brigadeiro (4 amostras), Hospital Nove de Julho (5 amostras), Hospital Oswaldo Cruz (17 amostras), Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (7 amostras), Hospital Humberto Primo (25 amostras), Hospital Sírio Libanês (11 amostras), Hospital Dante Pazzanese (5 amostras), Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP, 5 amostras), Hospital das Clínicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPb, 13 amostras).

Foram utilizados os métodos convencionais para identificação de gênero e espécie, tais como coloração de Gram, prova de coagulase, *staph-test* e prova de crescimento em ágar contendo manitol e NaCl a 6%. Em uma etapa posterior, as amostras foram enviadas para o laboratório especial de microbiologia (*Special Microbiology Laboratory*) da Universidade de Iowa, em Iowa City, EUA, onde foram realizados os demais procedimentos laboratoriais. Os testes de sensibilidade aos antimicro-

bianos foram realizados pela técnica de microdiluição em caldo, utilizando os procedimentos padronizados pelo NCCLS⁶. Os antimicrobianos utilizados na preparação das placas foram fornecidos pelas companhias responsáveis pela comercialização das respectivas drogas. Os antimicrobianos testados incluíam drogas das classes dos β -lactâmicos (meticilina, oxacilina e penicilina), fluoroquinolonas (ciprofloxacina), aminoglicosídeos (amicacina, tobramicina e gentamicina), glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina, ramoplanina, daptomicina, MDL-62873⁷ e LY-264826⁷), macrolídeos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, roxitromicina), lincosaminas (clindamicina), estreptograminas (RP-59.500⁸), além de outras drogas com ação antiestafilocócica, tais como clo-ranfenicol, mupirocina, rifampicina, tetraciclina e trimetoprim.

A resistência cruzada entre drogas da classe das fluoroquinolonas foi avaliada através do teste de 24 amostras (19 resistentes a ciprofloxacina e 5 sensíveis a este antimicrobiano) para as seguintes drogas: ciprofloxacina, ofloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, clinafloxacina, temafloxacina, grepafloxacina (OPC-17116), E-4695, E-4868 e WIN-57273⁷. As fluoroquinolonas também foram avaliadas pelo método de microdiluição em caldo⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 117 amostras avaliadas, 38 foram sensíveis à oxacilina (OSSA, MIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$)⁶ e 79 resistentes (ORSA, MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$)⁶. É importante lembrar que as amostras não foram coletadas consecutivamente ou até no mesmo período nos diferentes hospitais. Dessa maneira, não é possível tirar nenhuma conclusão com relação a prevalência de resistência a antimicrobianos nos hospitais estudados ou mesmo na região onde foi feito o estudo. O objetivo do estudo foi avaliar novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções estafilocócicas e comparar o perfil de sensibilidade de amostras sensíveis à oxacilina com amostras resistentes.

As tabelas 1 e 2 mostram a sensibilidade de amostras de ORSA e de OSSA a antimicrobianos de diferentes classes. Antimicrobianos da classe dos macrolídeos apresentaram atividade baixa, tanto para OSSA quanto para ORSA. A baixa sensibilidade de amostras de OSSA aos macrolídeos foi inesperada, visto que dados de literatura internacional sugerem que, aproximadamente, 80% dessas cepas sejam sensíveis a essa classe de antimicrobianos⁹. Por outro lado, outros trabalhos também têm mostrado a resistência de amostras de ORSA a essa mesma classe¹⁰.

Tabela 1 — Sensibilidade das 38 amostras de ossa a 24 antimicrobianos

Antimicrobiano	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Varição	% Sensibilidade
<i>β-lactâmicos</i>				
Penicilinas	>1	>1	≤0,03 ->1	18
Oxacilina	≤0,25	1	≤0,25 - 2	100
Metilina	2	4	≤1 - 8	100
<i>Aminoglicosídeos</i>				
Amicacina	≤2	32	≤2 - >64	84
Gentamicina	≤0,5	>16	≤0,5 - >16	84
Tobramicina	≤0,5	>16	≤0,5 - >16	76
Clindamicina	≤0,25	>8	≤0,25 - >8	84
Cloranfenicol	8	16	4 - >32	87
Rifampicina	≤0,12	2	≤0,12 - >4	84
Tetraciclina	≤0,5	>32	≤0,5 - >16	58
Trimetoprim	2	>8	0,5 - >8	71
<i>Macrolídeos</i>				
Eritromicina	>16	>16	≤0,25 - >16	45
Azitromicina	4	>16	≤0,12 - >16	47
Claritromicina	0,5	>16	≤0,12 - >16	58
Roxitromicina	8	>16	≤0,12 - >16	45
Mupirocina	≤0,5	≤0,5	≤0,5	100
<i>Fluoroquinolona</i>				
Ciprofloxacina	0,25	2	≤0,12 - >4	87
<i>Streptogramina</i>				
RP 59500	0,5	0,5	0,12 - 1	100
<i>Glicopeptídeos</i>				
Vancomicina	0,5	1	0,5 - 1	100
Teicoplanina	0,5	1	0,25 - 4	100
Daptomicina	2	4	≤0,12 - 4	100
Ramoplanina	1	1	≤0,5 - 2	100
MDL - 62873	≤0,12	0,25	0,12 - 1	100
LY - 264826	≤0,12	0,25	0,12 - 0,25	100

Outra classe de antimicrobianos estudada foi a dos aminoglicosídeos. A maioria das amostras de OSSA avaliadas foram sensíveis a antimicrobianos dessa classe. Mais uma vez, foi notada diferença importante entre o padrão de sensibilidade de amostras de OSSA e de ORSA, com apenas uma pequena percentagem das amostras de ORSA sendo sensíveis aos aminoglicosídeos testados. A avaliação do padrão de sensibilidade de *S. aureus* aos aminoglicosídeos se faz importante, uma vez que essa classe de antimicrobianos pode ser utilizada em associação com β-lactâmicos ou glicopeptídeos, para o tratamento de infecções graves.

O padrão de sensibilidade de *S. aureus*, especialmente ORSA, ao trimetoprim pode variar bastante de uma instituição para outra. Enquanto alguns estudos apresentam alta sensibilidade das amostras de ORSA¹, outros trabalhos mostram que esse patógeno tende a ser resistente também a trimetoprim. Essa diferença regional pode estar relacionada ao uso do antimicrobiano. No presente estudo, apenas 18% das amostras de ORSA (MIC₅₀ >8µg/mL) e 71% das amostras de OSSA (MIC₅₀ 2µg/mL) foram sensíveis a esse antimicrobiano.

Todas as amostras estudadas foram sensíveis

à vancomicina (MIC₉₀ 1µg/mL), à teicoplanina (MIC₉₀ 1µg/mL) e aos demais glicopeptídeos testados (ramoplanina, daptomicina, MDL-62873 e LY-264826). É importante lembrar que os estudos com a daptomicina foram suspensos por causa da toxicidade que esse composto apresentou em estudos *in vivo*. Além disso, nenhum dos outros glicopeptídeos avaliados se encontra disponível comercialmente no Brasil ou mesmo em outros países.

O RP-59.500, uma nova estreptogramina que tem demonstrado excelente atividade *in vitro* contra amostras de enterococos resistentes à vancomicina⁸, também apresentou excelente atividade contra amostras dos dois grupos (100% de sensibilidade, MIC₉₀ 0,5 e 1µg/mL para OSSA e ORSA, respectivamente). Mais estudos clínicos são necessários para avaliar o papel dessa droga na terapêutica antiestafilocócica.

No presente estudo, não foi detectada nenhuma amostra resistente à mupirocina (MIC₉₀ ≤ 0,5µg/mL), porém resistência a esse antimicrobiano em *S. aureus* tem sido relatada em centros que empregaram essa droga em programas de descolonização nasal de ORSA^{11,12}. Provavelmente, o fato de essa droga não ser disponível nos hospitais na época do

Tabela 2 — Sensibilidade das 79 amostras de ORSA a 24 antimicrobianos

Antimicrobiano	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Variação	% Sensibilidade
<i>β-lactâmicos</i>				
Penicilinas	>1	>1	>1	0
Oxacilina	>8	>8	4 - >8	0
Meticilina	>32	>32	16 - >32	0
<i>Aminoglicosídeos</i>				
Amicacina	64	>64	≤2 - >64	9
Gentamicina	>16	>16	≤0,5 - >16	4
Tobramicina	>16	>16	1 - >16	3
<i>Macrolídeos</i>				
Eritromicina	>8	>8	≤0,25 - >8	4
Azitromicina	>16	>16	≤0,12 - >16	4
Claritromicina	>16	>16	≤0,12 - >16	5
Roxitromicina	>16	>16	≤0,12 - >16	4
<i>Clindamicina</i>	>8	>8	≤0,25 - >8	6
<i>Cloranfenicol</i>	>32	>32	4 - >32	13
<i>Rifampicina</i>	2	>4	≤0,12 - >4	15
<i>Tetraciclina</i>	>16	>16	≤0,5 - >16	10
<i>Trimetoprim</i>	>8	>8	≤0,25 - >8	18
<i>Fluoroquinolona</i>				
Ciprofloxacina	>4	>4	≤0,12 - >4	38
Mupirocina	≤0,5	≤0,5	≤0,5 - 1	100
<i>Streptogramina</i>				
RP59500	0,5	1	≤0,25 - 1	100
<i>Glicopeptídeos</i>				
Vancomicina	0,5	1	≤0,25 - 2	100
Teicoplanina	1	2	0,5 - 4	100
Daptomicina	4	4	2 - 8	100
Ramoplanina	1	2	1 - 2	100
MDL - 62873	≤0,12	0,25	≤0,12 - 0,25	100
LY - 264826	≤0,12	≤0,12	≤0,12 - 0,5	100

estudo, provavelmente, foi responsável pelo fato de não ter sido isolada amostra resistente à mupirocina. Após a introdução dessa droga na prática clínica, talvez comecem a se observar casos de infecções causadas por *S. aureus* resistentes.

As fluoroquinolonas também foram testadas, sendo a ciprofloxacina a representante dessa classe. Oitenta e sete por cento das amostras de ORSA foram sensíveis à ciprofloxacina. Porém, a ciprofloxacina mostrou baixa atividade contra amostras de ORSA, com somente 38% das amostras sendo sensíveis. Cada vez mais surgem publicações que mostram a aquisição de resistência por parte desse microrganismo às fluoroquinolonas¹³. São vários os mecanismos pelos quais o *S. aureus* desenvolve resistência às fluoroquinolonas. O mecanismo mais importante e mais freqüente é decorrente de alteração no sítio de ação desses antimicrobianos (DNA girase) e se deve a mutações no gene *Gyr A*¹⁴. Também é descrita resistência mediada por transporte ativo da droga para fora da bactéria¹⁴.

A avaliação de resistência cruzada entre ciprofloxacina e outros representantes das fluoroquinolonas foi avaliada em um número menor de amostras (tabela 3). Alguns trabalhos de literatura

demonstram a ocorrência de resistência cruzada¹⁵, o que também pode ser observado no presente estudo. Esse resultado era esperado, já que o mecanismo de ação dessas fluoroquinolonas é o mesmo do apresentado pela ciprofloxacina. Porém, duas fluoroquinolonas que ainda se encontram em fase de pesquisa, a clinafloxacina e o WIN-57.273, demonstraram excelente atividade contra amostras resistentes à ciprofloxacina. Pouco ainda se sabe sobre a toxicidade desses compostos, e mais estudos são necessários para uma melhor avaliação do papel clínico dessas fluoroquinolonas. Além disso, os MICs desses compostos foram 8 a 64 vezes mais elevados em amostras resistentes à ciprofloxacina que em amostras sensíveis a esse antimicrobiano, sugerindo que, quando lançadas na prática clínica, esses MICs possam se elevar ainda mais, inviabilizando o uso clínico desses compostos.

O perfil de sensibilidade de amostras clínicas a antimicrobianos sofre influência importante na maneira como os antimicrobianos são utilizados em um determinado hospital ou região geográfica. Dessa maneira, é importante que diferentes países, diferentes regiões de um país e mesmo diferentes hospitais de uma região façam avaliações regulares

Tabela 3 — Concentrações inibitórias ($\mu\text{g/mL}$) de 24 amostras de *S. aureus* a 10 fluoroquinolonas

Amostra	Ciprofloxacina	E4695	E4868	Fleroxacina	Lomefloxacina	Greprofloxacina	Ofloxacina	Temafloxacina	WIN-57273	Clinafloxacina
1	0,25	0,03	0,03	0,25	0,5	$\leq 0,03$	0,25	$\leq 0,06$	$\leq 0,12$	$\leq 0,03$
2	0,12	0,03	0,015	0,25	0,5	$\leq 0,03$	0,25	$\leq 0,06$	$\leq 0,12$	$\leq 0,03$
3	0,25	0,06	0,03	0,5	0,5	$\leq 0,03$	0,25	$\leq 0,06$	$\leq 0,12$	$\leq 0,03$
4	0,25	0,03	0,03	0,25	0,5	$\leq 0,03$	0,25	$\leq 0,06$	$\leq 0,12$	$\leq 0,03$
5	0,25	0,03	0,03	0,25	0,5	$\leq 0,03$	0,25	$\leq 0,06$	$\leq 0,12$	$\leq 0,03$
6	8	8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
7	8	>8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
8	8	8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
9	8	8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
10	8	8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
11	8	8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
12	8	8	8	>8	>8	>4	>8	8	0,25	0,25
13	8	>8	>8	>8	>8	>4	>8	4	0,25	0,25
14	8	>8	8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,5
15	8	>8	>8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
16	8	>8	>8	>8	>8	>4	8	4	0,25	0,25
17	8	8	4	>8	>8	>4	>8	4	$\leq 0,12$	0,25
18	8	8	8	>8	>8	>4	8	8	0,25	0,25
19	>4	>8	>8	>8	>8	>4	>8	>8	0,5	1
20	>4	>8	>8	>8	>8	>4	>8	>8	0,5	1
21	>4	>8	>8	>8	>8	>4	>8	>8	0,25	1
22	>4	>8	>8	>8	>8	>4	>8	>8	0,25	1
23	>4	>8	>8	>8	>8	>4	>8	>8	0,25	0,12

do perfil de sensibilidade de amostras clínicas, pois esses dados podem ser muito úteis na orientação da terapêutica empírica e na avaliação de novos antimicrobianos a serem introduzidos no mercado.

Os resultados do presente estudo mostraram que existe uma diferença importante entre amostra de OSSA e ORSA com relação ao perfil de sensibilidade, e que restam poucas opções para o tratamento de infecções graves causadas por ORSA.

SUMMARY

***In vitro* antimicrobial susceptibility of 117 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from 12 hospitals**

OBJECTIVE. To evaluate the antimicrobial susceptibility pattern of oxacillin susceptible (OSSA) and resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) isolates to other antimicrobial agents that can be used for the treatment of staphylococcal infections.

MATERIAL AND METHOD. We evaluated 117 clinical *S. aureus* isolates from several São Paulo hospitals. Clinical isolates from Campinas, SP and from João Pessoa, PB, were also included. The *in vitro* susceptibility testing was performed by broth microdilution as described by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). The minimum inhibitory concentration (MIC) was evaluated for 24 antimicrobial agents, including β -lactams, fluoroquinolones, aminoglycosides,

glycopeptides, macrolides, lincosamides and streptogramins. Both commercially available and experimental drugs were included in the study. Cross-resistance among fluoroquinolones was evaluated by susceptibility testing 24 isolates to 10 fluoroquinolones.

RESULTS. The antimicrobial agents that showed the highest *in vitro* activity were the glycopeptides, the streptogramin RP-59.500, and the mupirocin (100% susceptibility). Eighty-seven percent of the OSSA and only 38% of the ORSA isolates were susceptible to ciprofloxacin (MIC_{50} 0.25 $\mu\text{g/mL}$ and > 4 $\mu\text{g/mL}$, respectively). Cross-resistance among fluoroquinolones were noted even for the experimental drugs. Two fluoroquinolones remained active against ciprofloxacin-resistant isolates, clinafloxacina and WIN-57.273. However, the ciprofloxacin-resistant isolates had MICs eight-to 64-fold higher than the ciprofloxacin-susceptible isolates, suggesting that the MICs may continue to increase when these fluoroquinolones become commercially available.

CONCLUSION. Our results showed a high rate of antimicrobial resistance among *S. aureus* from the Brazilian hospitals. Very few drugs can still be used for the treatment of staphylococcal infections. [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(3): 199-204.]

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus*. *In vitro* antimicrobial activity. Antimicrobial resistance. Fluoroquinolones. Glycopeptides

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 173-83.
2. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316: 927-31.
3. Herwaldt L, Boyken L, Pfaller M. *In vitro* selection of resistance to vancomycin in bloodstream isolates of *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 1.007-12.
4. Willey BM, Kreiswirth BN, Simor AE et al. Detection of vancomycin resistance in *Enterococcus* species. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1.621-4.
5. Daum RS, Gupta S, Sabbagh R, Milewski WM. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with decreased susceptibility to vancomycin and teicoplanin: Isolation and purification of a constitutively produced protein associated with decreased susceptibility. *J Infect Dis* 1992; 166: 1.066-72.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Approved standard, M7-A3: methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. 3rd ed. Villanova, PA: NCCLS, 1993.
7. Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Leme I, Jones RN. Oxacillin and quinolone resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil: a multicenter molecular epidemiology study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 260-4.
8. Finch RG, Hawley PM, Towner KJ, eds. RP-59500, a semisynthetic injectable streptogramin antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30(Suppl A): 1-131.
9. Maskell JP, Sefton AM, Williams JD. Comparative *in vitro* activity of azithromycin and erythromycin against gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae*, and anaerobes. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A): 19-24.
10. Hardy D, Hensey D, Beyer J et al. Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1.710-9.
11. Pappa KA. The clinical development of mupirocin. *J Amer Acad Dermatol* 1990; 22: 873-8.
12. Doebbeling BN, Breneman LD, Neu CH et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trial with calcium mupirocin ointment. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 466-74.
13. Peterson LR, Quick JN, Jensen B et al. Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2.151-5.
14. Trucksis M, Wolfson JS, Hooper DC. A novel locus conferring fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1991; 173: 5.854-60
15. Piddock LJV. New quinolones and gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 163-9.
16. Maple PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W. Differing activities of quinolones against ciprofloxacin-susceptible and ciprofloxacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 345-50.