

COLONIZACIÓN NASAL POR EL STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA Y MORTALIDAD EN PACIENTES DE UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

Cristiane Ravagnani Fortaleza¹

Edson Carvalho de Melo²

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza³

La colonización nasofaríngea por el Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (Methicillin-resistant S.aureus - MRSA) es común en pacientes críticamente enfermos, pero su efecto sobre el pronóstico no está completamente esclarecido. Fue realizado un estudio de Cohorte retrospectivo con 122 pacientes de una Unidad de Terapia Intensiva que realiza semanalmente exámenes para constatar la colonización nasofaríngea por MRSA. Lo encontrado de interés fue: mortalidad general y mortalidad por causas infecciosas. Diversas variables de exposición (gravedad, procedimientos, ocurrencias y colonización nasofaríngea por MRSA) fueron analizadas en modelos univariados y multivariados. Los factores asociados significativamente a la mortalidad en general o por causas infecciosas fueron: APACHE II y enfermedad pulmonar. La realización de cirugía predijo mejor el pronóstico. La colonización por MRSA no predijo la mortalidad en general (OR=1.02; IC95%=0.35-3.00; p=0.97) o por causas infecciosas (OR=0.96; IC95%=0.33-2.89; p=0.96). Los resultados sugieren que, en la ausencia de factores de gravedad, la colonización por MRSA no se asocia al peor pronóstico.

DESCRIPTORES: *Staphylococcus aureus; unidades de terapia intensiva; mortalidad*

NASOPHARYNGEAL COLONIZATION WITH METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND MORTALITY AMONG PATIENTS IN AN INTENSIVE CARE UNIT

Nasopharyngeal colonization with Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is common in critically ill patients, but its effect on patient prognosis is not fully elucidated. A retrospective cohort study was carried out enrolling 122 patients from an intensive care unit who were screened weekly for nasopharyngeal colonization with MRSA. The outcomes of interest were: general mortality and mortality by infection. Several exposure variables (severity of illness, procedures, interurrences and MRSA nasopharyngeal colonization) were analyzed through univariate and multivariable models. Factors significantly associated with mortality in general or due to infection were: APACHE II and lung disease. The performance of surgery predicted favorable outcomes. MRSA colonization did not predict mortality in general (OR=1.02; 95%CI=0.35-3.00; p=0.97) or by infectious causes (OR=0.96; 95%CI=0.33-2.89; p=0.96). The results suggest that, in the absence of severity of illness factors, colonization with MRSA is not associated with unfavorable outcomes.

DESCRIPTORS: *Staphylococcus aureus; intensive care units; mortality*

COLONIZAÇÃO NASAL POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA E MORTALIDADE EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A colonização de nasofaringe por Staphylococcus aureus, resistente à meticilina (Methicillin-resistant S.aureus - MRSA), é comum em pacientes criticamente doentes, mas seu significado prognóstico não é inteiramente conhecido. Realizou-se estudo de coorte retrospectivo com 122 pacientes de uma unidade de terapia intensiva que realizaram triagem semanal para colonização por MRSA. Os desfechos de interesse foram: mortalidade geral e mortalidade por infecção. Diversas variáveis de exposição (gravidade, procedimentos, intercorrências e colonização nasofaríngea por MRSA) foram analisadas em modelos univariados e multivariados. Fatores significativamente associados à mortalidade geral ou por infecção foram: APACHE II e doença pulmonar. A colonização por MRSA não foi preditora de mortalidade geral (OR=1,02; IC95%=0,35-3; p=0,97) ou por infecção (OR=0,96; IC95%=0,33-2,89; p=0,96). Os resultados sugerem que, na ausência de fatores de gravidade, a colonização por MRSA não caracteriza pior prognóstico.

DESCRIPTORES: *Staphylococcus aureus; unidades de terapia intensiva; mortalidade*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones hospitalarias (IHs) están entre las principales ocurrencias adversas relacionadas al cuidado de pacientes en unidades de terapia intensiva (UTIs)⁽¹⁾. En diversos países (inclusive en Brasil) fue demostrado el predominio de microorganismos multirresistentes (MR) en la etiología de esas infecciones⁽²⁾. Microorganismos MR son definidos como aquellos que presentan resistencia a una o más clases de antimicrobianos rutinariamente empleados para su tratamiento⁽³⁾. Entre estos, sobresale el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*Methicillin-resistant S. aureus* - MRSA). Esa bacteria fue descrita en Europa, en 1961, y presentó una diseminación global en las décadas posteriores⁽⁴⁾. Las cepas de MRSA son resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenems) y a diversas otras clases de antimicrobianos (clindamicina, quinolonas)⁽⁵⁾.

Datos del Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias de los Estados Unidos de América (*National Nosocomial Infection Surveillance* - NNIS) revelan que, en 2003, MRSA correspondía a 59,5% de los aislados de *S. aureus* en UTIs norte-americanas⁽⁶⁾. Informaciones brasileñas apuntan para cuadro semejante. Un informe del Centro de Vigilancia Epidemiológica del Estado de Sao Paulo identifica *S. aureus* como el segundo agente más frecuentemente identificado en hemoculturas recolectadas en UTIs, correspondiendo a 26,7% de los exámenes positivos. Entre las cepas aisladas, 58,8% eran de MRSA⁽⁷⁾.

La colonización nasofaringe generalmente precede al surgimiento de infecciones por MRSA. Además de eso, los pacientes colonizados pueden diseminar ese agente en las UTIs, contribuyendo para la elevación de morbilidad y mortalidad⁽⁸⁾. La identificación y el aislamiento de individuos colonizados por MRSA, inclusive cuando estos no presentan señales de infección activa, contribuyen para la reducción de la circulación de ese agente y reduce su participación en la etiología de las IHs. Para identificar individuos colonizados, es práctica común la realización periódica de culturas de secreciones de nasofaringe (recolectadas a través de *swabs*). Esos exámenes son denominados "culturas de vigilancia"⁽⁹⁾.

A pesar de que la utilidad epidemiológica de las culturas de vigilancia sea comprobada, el

significado de la colonización nasal para el pronóstico individual de los pacientes no está establecido⁽⁹⁾. Este estudio tuvo por objetivo analizar el efecto de la colonización por MRSA sobre el pronóstico de pacientes internados en una unidad de terapia intensiva. Como objetivo secundario, se buscó identificar otros factores de predicción de mortalidad para los pacientes del estudio.

MÉTODOS

Local del estudio

El estudio fue realizado en la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos (UTI-AD) del Hospital Estatal de Bauru (HEB). Este es un hospital de enseñanza vinculado a la Facultad de Medicina de Botucatu, Universidad Estatal Paulista (UNESP). El Hospital posee 280 camas activas y cuatro UTIs. La UTI-AD posee 11 camas y atiende pacientes clínicos y quirúrgicos.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo. Fue acompañada la evolución 122 pacientes internados entre mayo de 2005 a marzo de 2006 que habían sido seleccionados para MRSA, por medio de culturas de vigilancia (*swabs* de nasofaringe) antes de la admisión y, semanalmente, durante la internación. Los procedimientos para análisis microbiológico y prueba de susceptibilidad a antimicrobianos siguieron los estándares recomendados en la literatura⁽¹⁰⁾. Dos resultados fueron considerados: (1) muerte; (2) muerte causada o relacionada a la infección.

Las variables estudiadas fueron: (1) datos demográficos; (2) presencia de enfermedades concomitantes y gravedad en la admisión; (3) procedimientos invasores, dispositivos y uso de medicación inmunosupresora; (4) diagnósticos de IH; (5) presencia de colonización por MRSA. Esos datos fueron estudiados en relación a la probabilidad de morir en general (Estudio 1) y de muerte causada/relacionada a la infección (Estudio 2). La gravedad de los pacientes fue determinada por los valores del APACHE II, calculados en la admisión⁽¹¹⁾. Las definiciones de IH siguieron las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention*⁽¹²⁾.

Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados en EPI INFO v.3.2. (© CDC, EUA) y analizados por medio de *software* estadístico SPSS v.15.0 (© SPSS inc.).

Análisis univariado

Las variables dicotómicas fueron analizadas utilizando la prueba del chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, cuando indicado. La edad fue evaluada por la prueba t de Student, en cuanto los valores del APACHE II fueron estudiados por la prueba de Mann-Whitney.

Análisis multivariado

Las variables fueron incluidas en modelos jerárquicos de regresión logística. El orden de la introducción fue: 1º grupo - datos demográficos; 2º grupo - presencia de enfermedades concomitantes y gravedad en la admisión; 3º grupo - procedimientos invasores, dispositivos y uso de medicación inmunosupresora; 4º grupo - diagnósticos de infección hospitalaria. Un límite de significancia de 0,05 fue requerido para la permanencia de las variables en los modelos. Entretanto, por tratarse de variable de interés primario en el estudio, la presencia de colonización por MRSA fue forzada en todos los modelos, inclusive cuando no alcanzaba significancia estadística para permanecer en ellos. El límite utilizado para definir significancia en el modelo final fue de 0,05.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con seres humanos y está anexado en el proyecto: Factores de riesgo para adquisición de aislados multirresistentes de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes del Hospital Estatal Bauru.

RESULTADOS

Entre los pacientes acompañados, 30 presentaron, en algún momento, colonización por MRSA, detectada por culturas de vigilancia. La mortalidad en la cohorte acompañada fue alta: 94 muertes (77%), 67 de las cuales relacionadas o causadas por infección hospitalaria.

En el Estudio 1, que investigó factores de predicción para la mortalidad general, el análisis univariado (Tabla 1) identificó: edad, presencia de enfermedad pulmonar, APACHE II, ventilación mecánica, presencia de sonda nasointestinal y diagnóstico de sepsis como factores de riesgo para la muerte. Por otro lado, a realización de cirugías y la presencia de drenajes fueron asociadas a un mejor pronóstico. En el análisis multivariado (Tabla 3), solamente APACHE II y la presencia de enfermedad pulmonar implicaron mayor riesgo de muerte. La realización de cirugía presentó asociación negativa con la mortalidad. La colonización por MRSA no fue asociada a un peor pronóstico (*odds ratio*[OR]=0,76; intervalo de confianza[IC]95%=0,30-1,97; p=0,58).

Tabla 1 - Factores de riesgo para mortalidad en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Estatal Bauru (análisis univariado)

Factor de riesgo	Muertes (n=94)	No muertes (n=28)	OR (IC95%)	p-valor
Datos demográficos				
Sexo masculino	22 (23,4%)	8 (28,6%)	0,76 (0,30-1,97)	0,58
Edad (promedio)	65,2	56,6	...	0,02*
Enfermedad concomitante				
Enfermedad cardíaca	24 (25,5%)	3 (10,7%)	2,86 (0,79-10,22)	0,09
Enfermedad pulmonar	29 (31,2%)	3 (10,7%)	3,78 (1,06-13,52)	0,03*
Enfermedad renal	9 (9,6%)	1 (3,6%)	2,85 (0,35-23,60)	0,28
Enfermedad hepática	13 (13,8%)	4 (14,3%)	0,96 (0,29-3,23)	0,58
Enfermedad del SNC	36 (38,3%)	11 (39,3%)	0,96 (0,40-2,28)	0,93
Diabetes mellitus	32 (34%)	7 (25%)	1,54 (0,60-4,03)	0,37
Neoplasia (sólida)	8 (8,5%)	2 (7,1%)	1,20 (0,28-6,05)	0,82
SIDA	8 (8,5%)	1 (3,6%)	2,51 (0,30-20,99)	0,38
Trauma	1 (1,1%)	1 (3,6%)	0,29 (0,02-4,80)	0,41
APACHE II (mediana)	24	18	...	0,002*

Continua...

Tabla 1 - Continuación...

Factor de riesgo	Muertes (n=94)	No muertes (n=28)	OR (IC95%)	p-valor
Procedimientos, dispositivos, inmunidad				
Cirugías	11 (11,8%)	10 (35,7%)	0,24 (0,09-0,65)	0,003*
Ventilación mecánica	84 (89,4%)	18 (64,3%)	4,67 (1,69-12,86)	0,002*
Catéter venoso central	72 (76,6%)	19 (67,9%)	1,5 (0,61-3,91)	0,35
Sonda vesical de demora	91 (96,8%)	25 (89,3%)	3,64 (0,69-19,15)	0,11
Sonda nasointestinal	86 (91,5%)	20 (71,4%)	4,30 (1,44-12,84)	0,006*
Nutrición parenteral	7 (7,4%)	1 (3,6%)	2,17 (0,26-18,45)	0,46
Drenaje	8 (8,5%)	7 (25%)	0,28 (0,09-0,86)	0,02*
Neutropenia	1 (1,1%)	0	...	0,58
Uso de esteroides	45 (47,9%)	11 (39,3%)	1,42 (0,60-3,35)	0,42
Infecciones hospitalarias				
Neumonía	38 (40,4%)	8 (28,6%)	1,69 (0,67-4,24)	0,25
Sepsis (infección de corriente sanguínea)	22 (23,7%)	0	...	0,004*
Infección urinaria	18 (19,1%)	8 (28,6%)	0,59 (0,22-1,56)	0,20
Colonización por MRSA	22 (23,4%)	8 (28,6%)	0,76 (0,30-1,97)	0,58

Datos en número y porcentaje, excepto cuando especificado.

*Variables estadísticamente significativas.

OR=odds ratio. SNC=sistema nervoso central. APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (puntuación de gravedad para pacientes de UTI). MRSA= Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina).

El Estudio 2 (factores de predicción para mortalidad por infección) identificó, en el análisis univariado, los mismos factores de riesgo encontrados en el Estudio 1 (Tabla 2). En la etapa multivariado del análisis, APACHE II y enfermedad

pulmonar fueron los factores de predicción de peor pronóstico (Tabla 3). Más una vez, la colonización por MRSA no se asoció a un mayor riesgo de muerte causado o relacionado a la infección (OR=0,96; IC95%=0,33-2,89; p=0,96).

Tabla 2 - Factores de riesgo para la mortalidad relacionada o causada por infección hospitalaria en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Estatal Bauru (análisis univariado)

Factor de riesgo	Muertes (n=67)	No muertes (n=28)	OR (IC95%)	p-valor
Datos demográficos				
Sexo masculino	41 (61,2%)	16 (57,1%)	1,18 (0,48-2,90)	0,71
Edad (promedio)	65,6	56,6	...	0,02*
Enfermedades concomitantes				
Enfermedad cardíaca	16 (23,9%)	3 (10,7%)	2,61 (0,70-9,81)	0,14
Enfermedad pulmonar	21 (31,8%)	3 (10,7%)	3,89 (1,05-14,34)	0,03*
Enfermedad renal	6 (9%)	1 (3,6%)	2,05 (0,31-23,14)	0,67
Enfermedad hepática	7 (10,4%)	4 (14,3%)	0,70 (0,19-2,61)	0,73
Enfermedad del SNC	23 (34,3%)	11 (39,3%)	0,81 (0,33-2,01)	0,65
Diabetes mellitus	28 (41,8%)	7 (25%)	2,15 (0,81-5,76)	0,12
Neoplasia (sólida)	6 (9%)	2 (7,1%)	1,28 (0,24-6,76)	1,00
SIDA	5 (7,5%)	1 (3,6%)	2,18 (0,24-19,54)	0,67
Trauma	0	1 (3,6%)	...	0,30
APACHE II (mediana)	24	18	...	<0,001
Procedimientos, dispositivos, inmunidad				
Cirugías	10 (15,2%)	10 (35,7%)	0,32 (0,12-0,90)	0,03*
Ventilación mecánica	61 (61%)	18 (64,3%)	5,65 (1,81-17,67)	0,005
Catéter venoso central	51 (76,1%)	19 (67,9%)	1,51 (0,57-3,99)	0,40
Sonda vesical de demora	67 (100%)	25 (89,3%)	...	0,02*
Sonda nasointestinal	62 (92,5%)	20 (71,4%)	4,96 (1,46-16,90)	0,02*
Nutrición parenteral	7 (10,4%)	1 (3,6%)	3,15 (0,37-26,88)	0,43
Drenaje	8 (11,9%)	7 (25%)	0,41 (0,13-1,26)	0,13
Neutropenia	0	0
Uso de esteroides	35 (52,2%)	11 (39,3%)	1,69 (0,69-4,15)	0,25
Infecciones hospitalarias				
Neumonía	31 (46,3%)	8 (28,6%)	2,15 (0,83-5,57)	0,11
Sepsis (infección de corriente sanguínea)	21 (31,8%)	0	...	0,001*
Infección urinaria	16 (23,9%)	8 (28,6%)	0,78 (0,29-2,12)	0,63
Colonización por MRSA	17 (25,4%)	8 (28,6%)	0,85 (0,32-2,28)	0,75

*Variables estadísticamente significativas. OR=odds ratio. SNC=sistema nervoso central. APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (puntuación de gravedad para pacientes de UTI). MRSA= Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina).

Tabla 3 - Análisis multivariado de factores de riesgo para la mortalidad general y para la mortalidad relacionada o causada por infección hospitalaria en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Estatal Bauru

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p-valor
Mortalidad general		
APACHE II	1,10 (1,04-1,18)	0,003
Enfermedad pulmonar	5,72 (1,37-23,93)	0,02
Cirugía	0,42 (0,11-0,95)	0,04
Colonización por MRSA	1,02 (0,35-3,00)	0,97
Mortalidad por infección		
APACHE II	1,11 (1,04-1,19)	0,002
Enfermedad pulmonar	6,02 (1,43-25,46)	0,02
Colonización por MRSA	0,96 (0,33-2,89)	0,96

OR=odds ratio.

APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (puntuación de gravedad para pacientes de UTI).

MRSA= Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina).

DISCUSIÓN

Las prácticas de control de la IHS deben ser comprendidas como parte importante de un contexto mayor: la promoción de la calidad y seguridad del cuidado de los pacientes⁽¹³⁾. Por esa razón, la evaluación crítica de los riesgos relacionados al cuidado de la salud es esencial. Esto se aplica al control de microorganismos MR. Este artículo buscó contribuir para una mejor comprensión de los riesgos representados por la adquisición de MRSA en pacientes críticos.

Algunos estudios recientes evaluaron la mortalidad por MRSA en pacientes hospitalizados. La mayor parte de estos envolvió pacientes con hemoculturas positivas para MRSA (bacteriemia). Uno de esos trabajos, realizado en un hospital universitario brasileño, comparó la mortalidad en pacientes con hemoculturas positivas para MRSA y para *S.aureus* sensible a la meticilina (*Methicillin-susceptible S.aureus* -, MSSA). Los autores concluyeron que el riesgo era mayor para pacientes con MRSA⁽¹⁴⁾. Por otro lado, un estudio norteamericano comparó grupos semejantes, con el cuidado de parrear los casos de acuerdo con la gravedad de la enfermedad de base⁽¹⁵⁾, y sus resultados no demostraron diferencia en la mortalidad entre portadores de MRSA y de MSSA. Sin embargo, los pacientes con MRSA tenían mayor tiempo de internación y ocasionaban mayores costos para el hospital. Otros estudios realizados con pacientes con bacteriemia obtuvieron resultados contradictorios⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Los estudios que acompañan cohortes de pacientes colonizados por MRSA son más raros. El seguimiento de pacientes trasplantados y/o en fila de trasplante hepático identificó que el portador nasal de MRSA aumentaba en 15 veces el riesgo de infección, sin embargo no tenía impacto sobre la mortalidad⁽¹⁸⁾. En otro estudio, los autores acompañaron individuos crónicamente colonizados por MRSA⁽¹⁹⁾. De 281 portadores persistentes, 96 presentaron infecciones y 14 murieron.

En la casuística del presente estudio, el estado de portador asintomático de MRSA no aumentó el riesgo de mortalidad general o por infección. En lugar de eso, fueron identificados los factores de predicción de mortalidad usuales en pacientes de UTIs. El APACHE II es una puntuación que tiene exactamente la función de prever el riesgo de muerte. No es, por lo tanto, encontrar extraño su significancia estadística. La presencia de enfermedad pulmonar aumenta la necesidad de soporte de ventilación y el riesgo de adquisición de neumonía hospitalaria. Por otro lado, los pacientes quirúrgicos son reconocidamente un grupo de mejor pronóstico⁽¹¹⁾.

A pesar de que sea intrigante, lo encontrado debe ser interpretado con cautela. El hecho de la colonización por MRSA no contribuir aisladamente para la muerte no significa que las infecciones causadas por ese agente tengan un buen pronóstico. Se debe llevar en consideración que la mortalidad en la cohorte estudiada fue muy alta (77%). En otras palabras, la colonización por MRSA no aumentó el riesgo de muerte en un grupo de pacientes muy graves. ¿Cuál sería el resultado si se tuviese estudiado individuos con enfermedades de base de mejor pronóstico? Nuevos estudios serán necesarios para responder a esa pregunta.

Otro cuestionamiento se impone. ¿Serán los resultados de este estudio un argumento contra la necesidad de realizar culturas de vigilancia?. Es cierto que la rutina de recolección de esas culturas aumenta los costos de laboratorio y sobrecarga de trabajo a los profesionales del control de infección⁽⁸⁻⁹⁾. Sin embargo, se piensa que una respuesta conclusiva sobre la real necesidad de culturas de vigilancia exige la elucidación de otros factores. Entre ellos está el impacto de la colonización por MRSA sobre la incidencia de infecciones, el tiempo de permanencia y los costos hospitalarios. Ese es un campo abierto para la investigación.

Se sabe que MRSA permanece un importante agente de IHS adquiridas en UTIs. La rígida aplicación de protocolos de prevención de las IHS, las precauciones de aislamiento e higienización de las manos es recomendada para su control. Algunos estudios de intervención demuestran que el aumento de la adhesión a esas medidas reduce las tasas de IH y de mortalidad⁽²⁰⁾. Este es un desafío para los profesionales de la salud – en

cuyas manos está, literalmente, la responsabilidad del control de las infecciones.

Se concluye que, en la población estudiada, la colonización por MRSA no se asoció a una mayor mortalidad. Otros estudios – enfocando indicadores de morbilidad y costos hospitalarios – son necesarios para evaluar mejor el impacto de ese agente en pacientes de UTIs.

REFERENCIAS

1. Forster AJ, Kyeremanteng K, Hooper J, Shojania KG, van Walraven C. The impact of adverse events in the intensive care unit on hospital mortality and length of stay. *BMC Health Serv Res* 2008 December; 8(12):259-67.
2. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE, Arikan OA, Abouqal R, Leblebicioglu H; International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145(8):582-91.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 Suppl 2):S165-93.
4. Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit RD, Eisner W, Maslow JN, McGeer A, Low DE, Novick RP. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Science* 1993; 259(5092):227-30.
5. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001 March-April; 7(2):178-82.
6. National Nosocomial Infections Surveillance. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004 December; 32(8):470-85.
7. Assis DB, Madalosso G, Ferreira AS, Yassuda YY, Geremias AL. Análise dos dados de infecção hospitalar do Estado de São Paulo – Ano 2007. *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA)* 2008; 5(53):12-23.
8. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(1):47-52.
9. McGinagle KL, Gourlay ML, Buchanan IB. The use of active surveillance cultures in adult intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related morbidity, mortality, and costs: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2008; 46(11):1717-25.
10. National Committee on Clinical Laboratory Standards. Performance standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eighth Edition. NCCLS document M2-A8. Pennsylvania (EUA): NCCLS; 2003.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 October; 13(10):818-29.
12. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008 June; 36(5):309-32.
13. Lacerda RA. Produção científica infecção hospitalar e a contribuição da enfermagem: ontem, hoje e perspectivas. *Rev Latino-am Enfermagem* 2002; 10(1):55-63.
14. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(1):32-7.
15. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(2):166-74.
16. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of Methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis* 2008 August; 198(3):336-43.
17. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control* 2008 March; 32(2):118-22.
18. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MM, Busuttill RW et al. Outcomes of Colonization with MRSA and VRE Among Liver Transplant Candidates and Recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8(8):1737-43.
19. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis* 2008 August; 47(2):176-81.
20. Moreira M, Freitas MR, Martins ST, Castelo A, Medeiros EA. Efficacy of a program of prevention and control for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in an Intensive-Care Unit. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(1):57-62.