

# Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina

## RESUMO

A propagação global de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) significa que se trata agora de um patógeno de interesse para a saúde pública mundial. Na América Latina, o MRSA é altamente prevalente, com a proporção de *S. aureus* resistente à meticilina em ascensão, no entanto os recursos para o tratamento da infecção são limitados. Embora existam várias diretrizes para o tratamento de infecções por MRSA, muitas são elaboradas para a América do Norte ou a Europa e precisam ser adaptadas para sua utilização na América Latina. Neste artigo, procuramos destacar a importância do tratamento adequado do MRSA nas unidades de saúde e na comunidade na América Latina. Apresentamos um resumo das diretrizes e dos antibióticos disponíveis, e discutimos considerações específicas para os médicos que tratam de MRSA na América Latina.

**Palavras-chave:** MRSA, tratamento, terapia antibiótica, América Latina.

## INTRODUÇÃO

As diretrizes disponíveis para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) são apresentadas na Tabela 1.<sup>1-10</sup>

Embora as diretrizes europeias e norte-americanas forneçam um excelente ponto de referência para o tratamento de infecções por MRSA, o tratamento deve ser orientado por fatores locais, incluindo as prováveis fontes de infecção e os fatores de risco associados com a população de pacientes ou o ambiente do paciente. São necessários dados epidemiológicos atualizados sobre a incidência local de patógenos e as cepas resistentes para orientar a escolha da antibioticoterapia inicial (empírica);<sup>11</sup> um diagnóstico microbiológico preciso e testes de sensibilidade facilitam a escolha da antibioticoterapia definitiva adequada. A disponibilidade de recursos, incluindo a disponibilidade de antibióticos e de testes microbiológicos, também é uma consideração importante. Essas restrições locais na América Latina podem ser semelhantes às discutidas pelo grupo de trabalho asiático PN,<sup>3</sup> no qual a disponibilidade dos medicamentos, as restrições de formulário em

cada hospital e os custos do tratamento são considerações importantes, além dos fatores clínicos. Na América Latina, os recursos de microbiologia podem ser limitados, especialmente nos hospitais fora das grandes cidades, e a colaboração com um laboratório de referência pode ser necessária para obter dados para a escolha do antibiótico mais eficaz contra os clones circulantes de MRSA local.

A escolha inadequada de antibióticos é cara por várias razões. Em primeiro lugar, e o mais importante, está associada a aumento da morbidade e da mortalidade (Figura 1).<sup>12,13</sup> Em segundo lugar, medicamentos são usados desnecessariamente e talvez durante um longo período de tempo, devido à ineficácia. Em terceiro lugar, pode levar a aumento das taxas de resistência. Portanto, é imperativo que os antibióticos sejam usados de forma racional, com os objetivos de melhorar os resultados dos pacientes e minimizar a seleção de resistência aos antimicrobianos. O uso racional de antibióticos requer o conhecimento dos princípios da terapia antibiótica, levando em conta os dados microbiológicos e clínicos, a retirada da terapia primária com base na cultura e no teste de

## Autores

Carlos M. Luna,<sup>1</sup>  
Eduardo Rodriguez-Noriega,<sup>2</sup>  
Luis Bavestrello,<sup>3</sup>  
Eduardo Gotuzzo<sup>4</sup>  
Representando o Grupo de Trabalho sobre Resistência de Gram-Positivos da América Latina.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Setor de Doenças Pulmonares, Hospital de Clínicas da Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital Civil de Guadalajara Frei Antonio Alcalde, Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup>Clinica Reñaca, Viña Del Mar, Chile.

<sup>4</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

## Correspondência para:

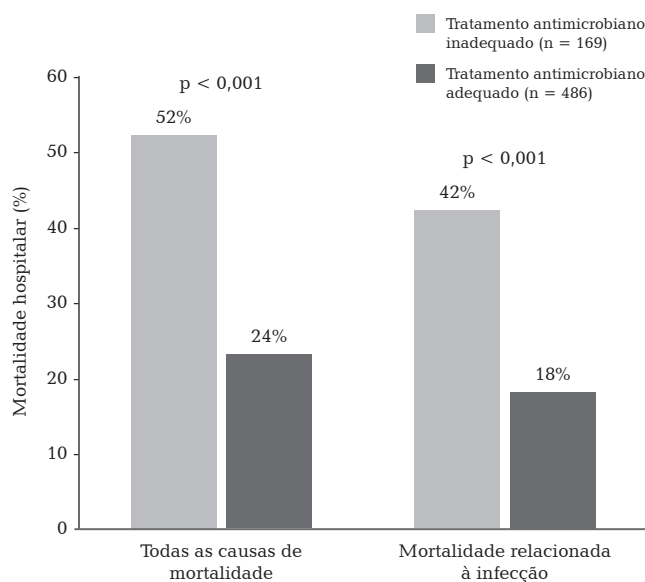
Carlos M. Luna  
Professor de Medicina e Pneumologia  
Departamento de Medicina Interna, División de Doenças Pulmonares  
Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires  
Arenales 2557, 1º A  
Buenos Aires (1425), Argentina  
Telefone: +54-9-11-57561535  
Fax: +54-11-59508931  
E-mail: cymluna@fmed.uba.ar

**Tabela 1. Diretrizes disponíveis para o tratamento de MRSA**

Organização	Infecção
Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América	Pneumonia nosocomial (PN), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e pneumonia associada à assistência médica (PAAM) em adultos <sup>1</sup>
Sociedade Latino-Americana do Tórax	Pneumonia nosocomial na América Latina <sup>2</sup>
Grupo de Trabalho Asiático de PN	PN na Ásia <sup>3</sup>
Sociedade Americana do Tórax e Sociedade de Doenças Infecciosas da América	Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) <sup>4</sup>
Sociedade de Doenças Infecciosas da América	Infecções da pele e partes moles <sup>5</sup>
Sociedade de Doenças Infecciosas da América	Infecções relacionadas a cateter intravascular <sup>6</sup>
Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEL), Argentina	Infecções ósseas e articulares causadas por estafilococos resistente à metilina <sup>63</sup>
Grupo de Trabalho Misto da Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana, Sociedade de Infecção Hospitalar e Associação de Enfermeiras de Controle de Infecção	Infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade por MRSA <sup>8</sup>
Grupo de Trabalho Misto da Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana sobre infecções por MRSA adquiridas na comunidade	MRSA na comunidade <sup>9</sup>
Comitê Consultivo sobre Práticas de Controle de Infecção em Unidades de Saúde nos EUA	MRSA; infecção por agentes multirresistentes em unidades de saúde <sup>10</sup>
Diretrizes da Organização Pan-Pan-Americana da Saúde (OPAS)	MRSA na região Pan-Americana (www.paho.org)

sensibilidade, bem como desfechos clínicos.<sup>11,14</sup> Os antibióticos devem ser utilizados na dose ideal e pela via de administração adequada para obter penetração no local da infecção. A combinação de antibióticos também deve ser usada quando necessário.

Definir políticas nacionais e locais para restringir a disponibilidade dos antibióticos e incentivar o uso adequado nas unidades de saúde e na comunidade requer uma colaboração multidisciplinar. Sua implementação deve incluir a orientação dos profissionais de saúde e do público, bem como o acompanhamento, para garantir a adesão.<sup>15</sup>

**Figura 1:** O tratamento inadequado com antibióticos está associado a aumento do risco de mortalidade nos pacientes graves

Adaptado com permissão de Kollef *et al.* (1999)<sup>12</sup>

## APANHADO GERAL DOS ANTIBIÓTICOS COM ATIVIDADE CONTRA MRSA

O arsenal de antibióticos disponível atualmente para o tratamento de MRSA compreende apenas um agente tópico, um número limitado de agentes orais (dois dos quais também podem ser administrados por via intravenosa) e vários agentes disponíveis apenas para infusão intravenosa (IV). A próxima seção faz comentários sobre esses agentes, seus mecanismos de ação e sua utilidade para o tratamento da infecção por MRSA. Sader *et al.* descrevem padrões de resistência aos antibióticos entre amostras de bactérias Gram-positivas coletadas de infecções no sangue, na pele e em partes moles em hospitais da América entre 2003 e 2008.<sup>16</sup>

### Agentes tópicos

A mupirocina foi originalmente aprovada como agente tópico utilizado no tratamento do impetigo por *S. aureus* e *S. pyogenes*, mas também é comumente usada para tratar outras infecções de pele e partes moles, bem como em infecções de feridas cirúrgicas no pós-operatório.<sup>17,18</sup> A mupirocina age inibindo a síntese de proteína e de ácido ribonucleico (RNA) pela bactéria. Embora eficaz contra infecções comunitárias leves de pele e partes moles, o uso prolongado e intenso da mupirocina (inclusive para fins de descolonização) resultou no desenvolvimento de resistência por algumas cepas de MRSA a esse antibiótico.<sup>18</sup>

### Agentes orais

As terapias orais comumente utilizadas no tratamento de MRSA são a tetraciclina e a rifampicina (em terapia de

combinação), bem como a clindamicina, a linezolida e o sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP, embora seu uso seja restrito em alguns países). A clindamicina e a linezolida estão disponíveis em apresentação oral e IV, e são discutidas na seção a seguir.

Os dois componentes da terapia de combinação com SMX-TMP inibem etapas sucessivas na biossíntese do folato. Esse antibacteriano recuperou popularidade devido à sua atividade contra MRSA na comunidade (MRSA-CO) isolados,<sup>19-21</sup> apesar de serem necessários mais dados clínicos para avaliar completamente sua eficácia e segurança.<sup>22</sup>

As tetraciclina agem inibindo a síntese proteica bacteriana. A boa biodisponibilidade oral e a penetração tecidual dessa classe de medicamentos (que inclui a doxiciclina e a minociclina de amplo espectro) as tornam uma opção para o tratamento ambulatorial das infecções por MRSA.<sup>23</sup>

Se a rifampicina for utilizada para o tratamento de infecções por MRSA, costuma ser em terapia de combinação, já que uma limitação da monoterapia com rifampicina é o desenvolvimento de resistência.<sup>24</sup> Os autores de uma revisão sistemática da terapia adjuvante com rifampicina concluíram que essa é a mais promissora para a osteomielite e as infecções de próteses, mas que novos dados clínicos são necessários.<sup>25</sup>

### Agentes orais e intravenosos

Clindamicina e linezolida estão disponíveis em apresentação oral e intravenosa. A clindamicina costuma ser escolhida como tratamento inicial ou definitivo para infecções de pele e partes moles adquiridas na comunidade por várias razões: apresenta 90% de biodisponibilidade após administração oral e penetra na pele e nas estruturas da pele; tem atividade apesar de uma elevada carga bacteriana no local da infecção; e pode inibir a produção de fatores de virulência no MRSA.<sup>26-28</sup> A clindamicina age pela inibição da translocação bacteriana ribossômica e, portanto, da síntese proteica. No entanto, o MRSA pode desenvolver resistência à clindamicina como resultado da produção de metilase, que modifica os locais de ligação para os macrolídeos, as lincosamidas e as estreptograminas (mecanismo MLS), e resulta na modificação do alvo ribossômico. A resistência à clindamicina pode ser induzida pela presença de outros antibióticos e não é reconhecida através de métodos de sensibilidade convencionais. *In vitro*, a indução da resistência à clindamicina pela eritromicina pode ser detectada pela colocação de um disco de eritromicina em estreita proximidade com um disco de clindamicina, observando os efeitos da presença da eritromicina no halo da clindamicina.<sup>29,30</sup>

A linezolida, um antibiótico oxazolidinona, é indicada para o tratamento da pneumonia nosocomial por MRSA em infecções complicadas de pele e partes moles, incluindo as infecções do pé diabético, sem osteomielite concomitante. Ela inibe o início da síntese de proteína pela bactéria no ri-

bossomo 50S.<sup>31</sup> O mecanismo de ação inovador desse composto significa que a resistência cruzada com outros antibióticos é improvável.<sup>32</sup> A linezolida pode ser administrada por via oral ou intravenosa e a terapia pode ser facilmente trocada entre essas vias de administração, sem ajuste da dose. Ela apresenta biodisponibilidade de 100% após a administração oral<sup>32</sup> e excelente penetração nos tecidos bem perfundidos, incluindo pulmão e partes moles.<sup>33</sup> Além disso, a linezolida pode ser utilizada sem ajustes posológicos em pacientes com insuficiência renal leve a moderada.<sup>32</sup>

### Agentes intravenosos

A vancomicina tem sido há muitos anos a pedra angular do tratamento de infecções por MRSA. Embora seu uso frequente tenha resultado no surgimento global de cepas de MRSA com sensibilidade reduzida a este antibiótico, a vancomicina ainda é considerada eficaz contra o MRSA na América Latina.

A vancomicina é um glicopeptídeo e atua inibindo a síntese da parede celular. O aumento da prevalência de MRSA em infecções hospitalares e comunitárias levou a um grande aumento do uso da vancomicina<sup>34</sup> e, como resultado, as cepas de MRSA começaram a desenvolver mecanismos de resistência. Em 1996, *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) foram identificados pela primeira vez em uma amostra de um paciente no Japão que usou vancomicina várias vezes e durante um tempo prolongado.<sup>35</sup> Em 1997 e 1999, amostras de VISA também foram recuperadas de pacientes nos EUA que tinham sido expostos a tratamento prolongado com vancomicina (25 dias a 18 semanas).<sup>36,37</sup>

O *S. aureus* também pode desenvolver resistência plena à vancomicina (VRSA), que ocorre através da aquisição de resistência.<sup>38,39</sup> Os genes (*vanA*) do enterococos resistente à vancomicina evolução da resistência à vancomicina tem sido associada com um polimorfismo no gene regulador acessório (*agr*), e estudos observaram alta taxa de insucesso do tratamento com vancomicina nas infecções por MRSA com o polimorfismo *agr* do tipo II.<sup>40</sup> No entanto, atualmente não há evidências de que as amostras de MRSA com menor sensibilidade à vancomicina tenham importância clínica na América Latina. Os principais fatores de risco de resistência à vancomicina são a exposição anterior à vancomicina nos 30 dias que antecedem a coleta da cultura de MRSA e a permanência em uma unidade de terapia intensiva (UTI) onde a vancomicina é usada.<sup>41</sup>

Além das preocupações sobre o desenvolvimento de resistência, a eficácia da vancomicina também pode ser limitada pela baixa penetração nos tecidos (especialmente no pulmão), pelo lento efeito bactericida e pela toxicidade.<sup>42</sup> Portanto, o uso adequado da vancomicina deve incluir a dosagem de seus níveis séricos de assegurar sua atividade adequada e evitar a toxicidade, bem como testes de sensibilidade aos antimicrobianos para prevenir o desenvolvimento de resistência.<sup>43</sup>

A teicoplanina é outro glicopeptídeo, estruturalmente relacionado com a vancomicina, que constitui uma alternativa para o tratamento de infecções por Gram-positivos, incluindo o MRSA; foi avaliada na endocardite, na osteomielite e na artrite séptica.<sup>44</sup> As potenciais vantagens da teicoplanina em relação à vancomicina são meia-vida mais longa, menor nefrotoxicidade e menor necessidade de monitorar seus níveis séricos. Também, contrariamente à vancomicina, a teicoplanina não parece causar reações anafiláticas relacionadas à liberação de histamina.<sup>45</sup>

A tigeciclina é uma gliciliclina de amplo espectro com atividade contra patógenos Gram-positivos, incluindo MRSA.<sup>46</sup> A tigeciclina se liga à subunidade ribossômica 30S, inibindo a síntese de proteínas (e, conseqüentemente, o crescimento bacteriano). A tigeciclina supera os mecanismos da resistência observada com as tetraciclina, como as bombas de efluxo de substâncias específicas e a de proteção ribossômica.<sup>7</sup> Cepas de MRSA-CO isoladas de infecções de pele e partes moles, incluindo amostras com genes leucocidina Pantón-Valentine (LPV), muitas vezes são sensíveis à tigecycline.<sup>47</sup> Embora esse composto possua excelentes propriedades de distribuição tecidual, inclusive atingindo altas concentrações no cólon e no pulmão, alcança concentrações mais baixas no soro.<sup>48</sup>

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico com um mecanismo de ação singular. Ela se liga preferencialmente e se insere nas membranas das bactérias Gram-positivas, onde causa a rápida despolarização da membrana e, portanto, morte da célula bacteriana.<sup>49</sup> O efeito bactericida da daptomicina torna esse antibiótico útil para o tratamento de infecções por MRSA, incluindo infecções de pele e partes moles, bacteremia e endocardite à direita.<sup>49,50</sup> As limitações da daptomicina compreendem o fato de ela só poder ser administrada por via intravenosa e sua inativação pelo surfactante pulmonar, impedindo seu uso nas pneumonias.<sup>51</sup>

A quinupristina-dalfopristina (QD), uma combinação das duas estreptograminas, apresenta atividade contra bactérias Gram-positivas, incluindo MRSA.<sup>52,53</sup> O uso desse antibiótico é reservado às infecções que não respondem e aos pacientes intolerantes ao tratamento inicial.<sup>53</sup> Os efeitos secundários relacionados com a infusão contribuem para sua baixa tolerabilidade. Isto, associado às interações medicamentosas [sobretudo com os agentes metabolizados pelo sistema do citocromo (P450 3A4)<sup>54</sup>], limita a utilidade desse antibiótico.<sup>55</sup>

### **TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DAS INFECÇÕES COMUNS POR MRSA ADQUIRIDAS EM UNIDADES DE SAÚDE**

#### **Pneumonia (PN/PAV)**

O MRSA é um patógeno potencial de várias pneumonias adquiridas no ambiente hospitalar e nas unidades de saúde, e a escolha da terapêutica empírica inicial deve considerar o

MRSA como possível agente etiológico.<sup>1</sup> As pneumonias nas unidades de saúde podem ser categorizadas como pneumonia nosocomial (PN; pneumonia ocorrendo  $\leq$  48 horas após a internação), pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV; ocorrendo  $>$  48-72 horas após a intubação traqueal) e pneumonia associada à assistência médica (HCAP; definida como pneumonia em pacientes que preencham uma das seguintes condições: hospitalização nos 90 dias que precedem a infecção; residência em lar de idosos ou instituição de tratamento; administração IV recente de antibioticoterapia; quimioterapia; tratamento de feridas; ou comparecimento a um hospital ou centro de hemodiálise<sup>1</sup>).

A PN não PAV, não UTI é uma importante causa de morbidade hospitalar, observada mais frequentemente em enfermarias de clínica médica e em idosos com patologias graves subjacentes. Há poucos estudos publicados sobre a etiologia desse subconjunto de PN. No entanto, o potencial de patógenos multirresistentes (MDR), junto com os agentes etiológicos comuns de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), deve ser considerado.<sup>1,56</sup> MRSA deve ser considerado nos pacientes com risco de patógenos resistentes ou naqueles que satisfazem os critérios de gravidade.<sup>57</sup>

MRSA é um patógeno comum na PAV e deve ser considerado nos pacientes com PAV tardia, uso de terapia antimicrobiana prévia, ou qualquer outro quadro clínico associado à presença de patógenos resistentes.<sup>1</sup> Como o MRSA também está associado a HCAP, o esquema empírico inicial deve incluir a cobertura de MRSA. Um resumo das diretrizes para o tratamento de adultos com PN e PAV é apresentado na Tabela 2.<sup>1</sup>

O atraso no início da terapia antibiótica adequada para os pacientes com PN está associado a aumento da mortalidade.<sup>1,2</sup> A escolha da terapêutica empírica inicial é baseada nos fatores de risco de patógenos específicos, modificados como apropriado de acordo com o conhecimento dos padrões locais de resistência aos antibióticos/prevalência de organismos,<sup>1,3</sup> bem como a disponibilidade dos medicamentos e seus custos.<sup>3</sup> As diretrizes do Grupo Asiático de PN<sup>3</sup> destacam particularmente a consideração da microbiologia local e dos padrões de resistência, com base em que esses padrões variam em maior grau do que nos EUA e na Europa. Esta lógica também se aplica ao tratamento de PN/PAV/HCAP na América Latina.<sup>2</sup>

Culturas quantitativas das secreções respiratórias inferiores (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar ou amostras protegidas de escovado coletado com ou sem o uso de broncoscópico) podem ser usadas para definir tanto a presença de pneumonia como o patógeno etiológico.<sup>1</sup> Sempre que possível, as culturas quantitativas devem ser obtidas antes da administração dos antibióticos. Uma terapêutica empírica deve ser direcionada ou estreitada com base na resposta clínica (2º e 3º dias), e os resultados dos testes diagnósticos de secreções do trato respiratório inferior.<sup>1,3</sup> A PN/

**Tabela 2. Resumo das diretrizes para o tratamento de adultos com PN e PAV (ATS/IDSA)<sup>1</sup>**

Sempre que possível, coletar material de cultura do trato respiratório inferior de todos os pacientes antes da terapia antibiótica.
Prescrever antibioticoterapia intravenosa, precoce, adequada, dependente de fatores de risco de MDR e padrões de resistência local.
Na terapia empírica, incluir agentes de uma classe de antibióticos diferentes dos já recebidos.
Ceftriaxona, levofloxacino, moxifloxacino, ciprofloxacino, ampicilina/sulbactam ou ertapenem são recomendados para terapia empírica inicial de infecções por MRSA, sem fatores de risco conhecidos de MDR.
Os pacientes com HCAP necessitam de terapia para patógenos MDR.
A linezolida ou a vancomicina são recomendadas para terapêutica empírica inicial de infecções por MRSA, com início tardio ou fatores de risco de MDR.
Antibióticos em aerossol são úteis como terapia adjuvante na PAV por alguns patógenos MDR.
Considerar a revisão dos antibióticos, dependendo das culturas do trato respiratório inferior e resposta clínica.
Usar uma duração de antibioticoterapia mais curta (7 a 8 dias) para os pacientes com PN sem complicações, PAV ou HCAP mostrando boa resposta clínica.

PAV de início tardio (5 ou mais dias após a internação) tem maior probabilidade de ser causada por patógenos MDR e requer terapia de amplo espectro, enquanto<sup>1,3</sup> a pneumonia precoce pode ser tratada inicialmente com um espectro mais limitado de antibioticoterapia.<sup>1</sup>

Foi descrita uma taxa de falha de 40%, sendo atribuída à duração inadequada do tratamento de menos de 21 dias.<sup>58</sup> A duração do tratamento deve basear-se em rigoroso acompanhamento da resolução dos sinais e sintomas de infecção, nos pacientes com infecção pulmonar primária e doença cavitária ou empiema. Especialistas recomendaram 8 a 14 dias de terapia para a pneumonia com resolução rápida dos sintomas e dos achados radiológicos.<sup>1,4</sup> No entanto, Chastre *et al.* demonstraram que não houve diferença na mortalidade em 28 ou 60 dias, ou na mortalidade intra-hospitalar, entre os pacientes com PAV recebendo terapia antimicrobiana adequada durante 8 ou 15 dias.<sup>59</sup> Todos os pacientes com bacteremia devem ser cuidadosamente avaliados para infecções metastáticas que podem exigir tratamento mais prolongado ou intervenção cirúrgica.

### Bacteremia e infecções associadas a cateter

A Sociedade Norte-Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America* - IDSA) publicou diretrizes de conduta no caso de infecções relacionadas com cateteres intravenosos.<sup>6</sup> A terapia antibiótica para essas infecções

deve ser inicialmente empírica, com a escolha do antibiótico dependendo da gravidade da doença clínica do paciente, dos fatores de risco de infecção e os patógenos prováveis. A vancomicina é tradicionalmente o ponto de partida recomendado para as infecções suspeitas de MRSA.

A bacteremia por *S. aureus* pode ser definida como simples ou complicada. Na bacteremia simples, a remoção de uma fonte evidente de infecção, tal como um cateter vascular, é suficiente para resolver a infecção, enquanto na bacteremia complicada a infecção pode persistir mesmo após a remoção do cateter devido à propagação para um foco remoto, ou pela presença de outro patógeno.<sup>60</sup> A remoção do cateter vascular de um paciente infectado com *S. aureus* tem sido associada a resposta mais rápida e maior taxa de cura.<sup>6</sup> As infecções por *S. aureus* associadas a cateter representam maior risco de endocardite que a bacteremia por outros micróbios, de modo que um tratamento mais prolongado (4 semanas ou mais) pode ser recomendado, mesmo nos casos simples.<sup>6</sup>

### Sítio cirúrgico

As infecções de sítio cirúrgico representam o segundo tipo mais comum de infecção nas unidades de saúde.<sup>61</sup> A causa etiológica mais comum de infecções de sítio cirúrgico é o *S. aureus*. De acordo com dados do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) norte-americano, 9% a 49% das infecções de sítio cirúrgico por *S. aureus* nos EUA de 1992 a 2002 foram causadas por cepas resistente à metilicina.<sup>61</sup> Embora a abertura da incisão cirúrgica, a remoção dos tecidos necrosados e a drenagem de pus sejam o aspecto principal da terapia, a antibioticoterapia é importante. Pacientes no pós-operatório com uma temperatura superior a 38,5 °C, ou frequência cardíaca acima de 110 batimentos/minuto geralmente precisam de tratamento com antibióticos.<sup>5</sup> A escolha do antimicrobiano, bem como a duração do tratamento, deve ser influenciada pela localização e pela gravidade da infecção.<sup>61</sup> O tratamento tradicional de infecções de sítio cirúrgico por MRSA é a vancomicina,<sup>62</sup> embora outros agentes, como linezolida, daptomicina e tigeciclina representem tratamentos alternativos.<sup>61</sup>

### Ossos e articulações

Diretrizes de conduta nas infecções dos ossos e articulações por estafilococos resistente à metilicina foram elaboradas pela *Fundación del Centro de Estudios Infectológicos* (FUNCEI) na Argentina,<sup>63</sup> com foco no tratamento de:

- Osteomielite crônica: O tratamento inicial das infecções por MRSA devem consistir na administração IV de glicopeptídeos, como a vancomicina e a teicoplanina. Sempre que possível, uma combinação de antibióticos devem ser usada (especialmente na presença de um

implante); glicopeptídeos pode ser acompanhada de rifampicina, SMX-TMP, minociclina, ácido fusídico ou clindamicina, de acordo com testes de sensibilidade. Para evitar recorrências, é adequado tratar por 6 a 8 semanas após a última cirurgia. O tratamento cirúrgico geralmente envolve a excisão ao redor do osso desvitalizado, das cicatrizes e do tecido necrosado e a reparação de partes moles.

- Artrite séptica após procedimentos: Recomenda-se uma combinação de abordagem clínica, cirúrgica e fisioterápica. O tratamento antibiótico durante 6 a 8 semanas após o procedimento é considerado adequado; em geral de 2 a 4 semanas de tratamento parenteral, incluindo com glicopeptídeo, deve preceder a terapia oral. O tratamento cirúrgico deve consistir em desbridamento, drenagem e remoção de material fibrinoso, bordas e sinéquias, além de lavagem abundante da articulação acometida.
- Infecções associadas a próteses articulares: O tratamento antibiótico com um glicopeptídeo deve ser seguido conforme as diretrizes terapêuticas da osteomielite crônica e da artrite séptica após procedimentos, durante 3 a 6 meses. Se necessário, esse tratamento deve ser seguido por terapia supressiva regular. O tratamento cirúrgico deve depender da funcionalidade da prótese articular. A limpeza da prótese em até 5 dias e não mais de duas semanas após a apresentação dos sintomas deve seguir uma infecção precoce ou tardia no pós-operatório com uma prótese articular “funcionante”. Com prótese “não funcionante” e infecção pós-operatória, a remoção cirúrgica e o reposicionamento de uma nova prótese devem ser considerados. Os tratamentos alternativos são a artrodese (interno ou externo) e a amputação (muito raramente).

### **TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DAS INFECÇÕES COMUNITÁRIAS POR MRSA**

#### **Pneumonia (PC)**

Os fatores de risco clínicos de PC por *S. aureus* incluem estágio doença renal terminal, uso de drogas injetáveis, história de influenza e história de antibioticoterapia (em especial com fluoroquinolonas).<sup>64</sup> MRSA-CO deve ser considerado como um possível agente etiológico de PC, mesmo em um paciente afebril com uma leucometria normal e sem hemoptise. Isto é especialmente verdadeiro se o paciente não responder adequadamente ao tratamento inicial. O fator de virulência PVL tem sido apontado como o elemento-chave do MRSA-CO, tornando a pneumonia associada mais agressiva, necrosante e fatal do que a causada por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA). Para o tratamento da

PC em adultos, as diretrizes da ATS-IDSA comentam que o tratamento mais eficaz ainda não foi determinado, mas eles recomendam o acréscimo de vancomicina ou linezolida para o tratamento empírico quando MRSA-CO for uma possibilidade.<sup>4</sup> Recomenda-se uma duração de tratamento tradicional de 7 a 14 dias.<sup>4</sup>

#### **Infecções da pele e partes moles**

As infecções da pele e partes moles representam a maioria das infecções por MRSA comunitário. Os primeiros relatos de infecções de pele e partes moles por MRSA em indivíduos na comunidade, sem fatores de risco predisponentes, ocorreram no final da década de 1990. Isto marcou uma mudança na epidemiologia desse patógeno, sua relação com outros patógenos na comunidade, MSSA e interações com infecções nosocomiais por MRSA.<sup>65-68</sup> O quadro clínico inclui uma grande proporção de abscessos (50% a 75%) e casos de celulite (25% a 50%). No entanto, o MRSA-CO também causou fascite necrosante.<sup>69</sup> Em pacientes com diabetes, as infecções do pé envolvendo MRSA-CO são uma causa comum de hospitalização e tratamento antibióticos.<sup>70</sup> A presença de novos fatores de virulência, como produção de PVL, foi encontrada nas formas graves de infecções de pele e partes moles por MRSA-CO em todo o mundo.<sup>71-73</sup> Por isso, enquanto muitas infecções de pele e partes moles por MRSA são efetivamente tratadas em regime ambulatorial, estão surgindo formas mais graves de MRSA-CO. O tratamento de infecções de pele e partes moles por MRSA-CO SSTIs também está associado a mais falhas de tratamento e os resultados piores que as infecções de pele e partes moles por MSSA-CO.<sup>74</sup> As infecções por MRSA também levam a maiores custos de saúde do que as infecções por MSSA.<sup>75</sup> Estas infecções graves se tornarão mais difíceis e seu tratamento mais caro à medida que sua prevalência aumentar, principalmente devido ao aumento dos custos de saúde associados à longa duração da hospitalização.<sup>75</sup>

A maioria das infecções causadas por MRSA ou MSSA não está associada a sinais sistêmicos de infecção. No entanto, algumas infecções de pele e partes moles por MRSA se apresentam com sinais e sintomas de uma infecção grave, infecção invasiva, exigindo uma abordagem mais agressiva. Clinicamente, os pacientes apresentam sinais e sintomas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Estes casos exigem uma avaliação laboratorial preliminar com hemoculturas e hemograma completo, incluindo contagem diferencial.

A necessidade de hospitalização geralmente é anunciada por presença de lesões que requerem drenagem cirúrgica; áreas com dor intensa, bolhas, hemorragia da pele; anestesia cutânea e presença de ar nos tecidos.<sup>5,76</sup> Lesões que aumentam rapidamente de tamanho e o aparecimento de necrose tecidual são sinais particularmente nefastos e demandam cobertura antibiótica vigorosa e amplo desbridamento.<sup>5</sup>

Os pacientes também podem apresentar hipotensão, manifestações cutâneas generalizadas ou diarreia, levantando suspeita de uma infecção de pele e partes moles adquirida na comunidade por cepa de MRSA produtora de toxina. Essas manifestações podem resultar de fatores de virulência, tais como PVL, toxina 1 da síndrome do choque tóxico ou enterotoxinas.<sup>77</sup>

As diretrizes para o diagnóstico e a conduta nas infecções de pele e partes moles<sup>5,9</sup> oferecem recomendações para a escolha de antibióticos, posologia e duração do tratamento dessas infecções. Para as infecções de pele e partes moles graves (complicadas), recomenda-se que “o médico deve partir da premissa que o organismo é resistente por causa da alta prevalência de cepas MRSA-CO, e deve-se usar agentes eficazes contra o MRSA (ou seja, vancomicina, linezolidina ou daptomicina). O retorno para o tratamento com outros agentes para a infecção por MRSA, como a tetraciclina ou o SMX-TMP, pode ser possível, com base nos resultados dos testes de sensibilidade e depois de uma resposta clínica inicial.<sup>5</sup> As diretrizes do Reino Unido para o tratamento de infecções por MRSA na comunidade também recomendam a teicoplanina como agente alternativo empírico, ou a tigeciclina para proporcionar uma maior cobertura polimicrobiana se necessário.<sup>9</sup>

## CONCLUSÃO

O tratamento a longo prazo, bem-sucedido das infecções por MRSA requer uma abordagem altamente coordenada, incluindo a fiscalização constante do desenvolvimento de padrões de resistência aos antibióticos do MRSA, o desenvolvimento de novas terapias e diretrizes terapêuticas claras e atualizadas. Embora orientações detalhadas estejam disponíveis no Brasil para o tratamento de várias infecções por MRSA, nem sempre são utilizadas de forma coerente ou apropriada.<sup>13</sup>

Na América Latina, como em todas as regiões do mundo, é imperativo que as diretrizes terapêuticas sejam escritas e adaptadas em função da epidemiologia regional e da prática médica local. Além disso, a importância dos médicos trabalhando com uma equipe para gerenciar as infecções por MRSA não pode ser subestimada. As instituições devem criar equipes de controle de infecções incluindo clínicos, microbiologistas, infectologistas, farmacêuticos e enfermeiros,<sup>78</sup> para comunicar uma clara compreensão da epidemiologia local e orientações adequadas.

## AGRADECIMENTOS

### Apoio financeiro

Pfizer Inc., Nova York, NY, EUA, forneceu apoio para as reuniões do Grupo de Trabalho Latino-Americano de Resistência de Gram-Positivos. A Pfizer não teve nenhuma participa-

ção na coleta, análise e interpretação dos dados, na redação do manuscrito, ou na decisão de submeter os artigos para publicação.

### Preparação do manuscrito

O apoio concedido pela Choice Pharma (Hitchin, Reino Unido), financiada pela Pfizer Inc., composta pela formatação do manuscrito e assistência à sua redação.

## CONFLITOS DE INTERESSE

C.M. Luna: Membro do Conselho da Pfizer, Bayer e Wyeth, consultor da Pfizer; palestrante da AstraZeneca.

E. Rodríguez Noriega: Membro do Conselho da Pfizer; consultor da Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson e Novartis; recebeu incentivos de pesquisa da Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson, Schering-Plough e Cerexa.

L. Bavestrello: Membro do Conselho Consultivo e consultor da Pfizer.

E. Gotuzzo: Membro do Conselho Consultivo e consultor da Pfizer; recebeu incentivos de pesquisa da Merck, Sharp & Dohme; consultor da Tibotec da Sanofi Pasteur.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):388-416.
2. Luna CM, Monteverde A, Rodriguez A *et al.* Clinical guidelines for the treatment of nosocomial pneumonia in Latin America: an interdisciplinary consensus document. Recommendations of the Latin American Thoracic Society. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41(8):439-56.
3. Song JH. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. *Am J Infect Control.* 2008; 36(4 Suppl):S83-92.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl 2):S27-72.
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(10):1373-406.
6. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs.* 2001; 24(3):180-205.
7. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(4):518-24.
8. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP *et al.* Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(4):589-608.
9. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG *et al.* Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(5):976-94.

10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl 2):S165-93.
11. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(Suppl 3):S177-83.
12. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115(2):462-74.
13. Baudel JL, Tankovic J, Carrat F *et al*. Does nonadherence to local recommendations for empirical antibiotic therapy on admission to the intensive care unit have an impact on in-hospital mortality? *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5(3):491-8.
14. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(Suppl 4):S131-8.
15. Farrington M. Infection control education: how to make an impact-tools for the job. *J Hosp Infect*. 2007; 65(Suppl 2):128-32.
16. Sader HS, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial resistance among Gram-positive bacteria isolated in Latin American hospitals. *J Chemother*. 2009; 21(6):611-20.
17. Robicsek A, Beaumont JL, Thomson RB, Jr. *et al*. Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(7):623-32.
18. Shittu AO, Udo EE, Lin J. Phenotypic and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates expressing low- and high-level mupirocin resistance in Nigeria and South Africa. *BMC Infect Dis*. 2009; 9:10.
19. Hyun DY, Mason EO, Forbes A, Kaplan SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1):57-9.
20. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ *et al*. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355(7):666-74.
21. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(2):423-8.
22. Pappas G, Athanoulia AP, Matthaïou DK, Falagas ME. Trimethoprim-sulfamethoxazole for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a forgotten alternative? *J Chemother*. 2009; 21(2):115-26.
23. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(9):3298-303.
24. Forrest GN, Tamura K. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(1):14-34.
25. Perlroth J, Kuo M, Tan J *et al*. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2008; 168(8):805-19.
26. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis*. 1988; 158(1):23-8.
27. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(7):593-8.
28. Gemmell CG. Antibiotics and the expression of staphylococcal virulence. *J Antimicrob Chemother*. 1995; 36(2):283-91.
29. Lewis JS, 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis*. 2005; 40(2):280-5.
30. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *staphylococci*. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(10):4740-4.
31. Weigelt J, Itani K, Stevens D *et al*. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(6):2260-6.
32. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(2):135-42.
33. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(3):571-88.
34. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Suppl 1):S13-24.
35. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40(1):135-6.
36. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR *et al*. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(7):493-501.
37. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med*. 1999; 340(7):517-23.
38. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC *et al*. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(1):275-80.
39. Chang S, Sievert DM, Hageman JC *et al*. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med*. 2003; 348(14):1342-7.
40. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM *et al*. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12):1700-5.
41. Lodise TP, Miller CD, Graves J *et al*. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5):1138-41.
42. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(Suppl 3):S191-5.
43. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafner JC *et al*. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(3):325-7.
44. Schaison G, Graninger W, Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection. *J Chemother*. 2000; 12(Suppl 5):26-33.
45. Polk RE. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 27(Suppl B):17-29.



46. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N *et al.* The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(Suppl 5):S354-67.
47. McAleese F, Murphy E, Babinchak T *et al.* Use of ribotyping to retrospectively identify methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from phase 3 clinical trials for tigecycline that are genotypically related to community-associated isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(11):4521-9.
48. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M *et al.* Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(6):1221-9.
49. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):601-8.
50. Arbeit RD, Maki D, Tally FP *et al.* The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12):1673-81.
51. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD *et al.* Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005; 191(12):2149-52.
52. Torralba MD, Frey SE, Lagging LM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(2):460-1.
53. Drew RH, Perfect JR, Srinath L *et al.* Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(5):775-84.
54. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(4):473-81.
55. Chambers HF, Hegde SS. Combating the growing problem of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do the newer antibiotics represent a better alternative to vancomycin? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5(3):333-5.
56. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest.* 2005; 127(1):213-9.
57. Rotstein C, Evans G, Born A *et al.* Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19(1):19-53.
58. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 16(Suppl 1):S31-4.
59. Chastre J, Wolff M, Fagon JY *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290(19):2588-98.
60. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(Suppl 4):S254-9.
61. Anderson DJ, Kaye KS. Staphylococcal surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(1):53-72.
62. Stevens DL, Herr D, Lampiris H *et al.* Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(11):1481-90.
63. Stamboulian D, Di Stefano C, Nacinovich F *et al.* Guidelines for the management of bone and joint infections due to methicillin resistant *staphylococci*. *Medicina (B Aires).* 2002; 62(Suppl 2):5-24.
64. Mandell LA. Antimicrobial resistance and treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005; 26(1):57-64.
65. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(Suppl 5):S344-9.
66. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(2):178-82.
67. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4):797-800.
68. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA.* 1998; 279(8):593-8.
69. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G *et al.* Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005; 352(14):1445-53.
70. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG *et al.* Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(7):885-910.
71. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS *et al.* Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Panton-Valentine leukocidin. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(5):2080-4.
72. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(8):978-84.
73. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M *et al.* Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010; 14:e560-6.
74. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM *et al.* Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(6):1705-11.
75. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(9):751-68.
76. Wong CH, Khin LW, Heng KS *et al.* The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004; 32(7):1535-41.
77. Diep BA, Carleton HA, Chang RF *et al.* Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2006; 193(11):1495-503.
78. Gordts B. Models for the organisation of hospital infection control and prevention programmes. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(Suppl 1):19-23.