

Estratégias de prevenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) na América Latina

Autores

Carlos Alvarez,¹
Jaime Labarca,²
Mauro Salles³
Representando o
Grupo de Trabalho
sobre Resistência de
Gram-Positivos da
América Latina.

¹Hospital San
Ignacio e Pontificia
Universidad
Javeriana, Bogotá,
Colômbia.

²Pontificia
Universidad Católica
de Chile, Santiago,
Chile.

³Hospital Irmandade
da Santa Casa de
Misericórdia de São
Paulo, São Paulo,
Brasil.

RESUMO

Após os primeiros relatos do aparecimento de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) na década de 1970, várias medidas destinadas a impedir a sua transmissão foram instituídas nos hospitais. No entanto, na maioria dos casos não foram empreendidas medidas em grande escala, e a transmissão de MRSA desde então provocou uma pandemia. Atualmente, contudo, ainda existem dúvidas sobre a melhor abordagem para prevenir e controlar o MRSA e, na maioria dos casos, medidas de controle não foram instituídas. Portanto, revemos aqui a situação atual na América Latina no que diz respeito às políticas existentes para o controle de MRSA, e avaliamos as evidências das medidas de controle nos hospitais e na comunidade. Observamos os fatores de risco de infecção e transmissão de MRSA entre os pacientes internados e em populações específicas na comunidade, e o efeito do uso de antibióticos na disseminação do MRSA nestes contextos. Por fim, resumimos as recomendações de prevenção e controle de MRSA, que podem ser aplicadas no ambiente hospitalar latino-americano e na comunidade.

Palavras-chave: MRSA, prevenção, controle de infecção, América Latina.

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) é o principal microrganismo responsável pelas infecções em ambiente hospitalar e nas unidades de saúde. Sua prevalência tem aumentado progressivamente ao longo do tempo e, embora as medidas de controle destinadas a evitar sua transmissão tenham sido iniciadas nos hospitais após o seu aparecimento na Europa,^{1,2} sua implementação em larga escala foi tardia e, como resultado, a transmissão de MRSA provocou uma pandemia.

Além disso, durante os anos mais recentes, o MRSA comunitário (MRSA-CO) também aumentou; e medidas de controle dos antimicrobianos para reduzir a incidência de 59% de MRSA-CO nas infecções de pele e partes moles foram relatadas pelos serviços de emergência em 11 cidades dos EUA,³ fazendo do MRSA o agente isolado com maior frequência neste tipo de patologia. Esses dados, junto com o risco de desenvolvimento de *S. aureus* resistente a glicopeptídeos, tornam essencial a necessidade de instituição de medidas eficazes a nível mundial para a preven-

ção da transmissão de MRSA, tanto nos hospitais como na comunidade.

Embora a dimensão exata da doença relacionada ao MRSA permaneça desconhecida, existe consenso entre a maioria dos infectologistas que as infecções por MRSA são um problema importante clínico e de saúde pública.^{4,5}

Na América Latina, apesar de a variabilidade entre os países significar que os dados sobre a incidência de MRSA em determinados hospitais podem não ser representativos da situação nacional, em geral é aceito que a prevalência de infecções por MRSA na região seja provavelmente alta.^{6,7} No entanto, apesar dos dados epidemiológicos e microbiológicos publicados, não se chegou à conclusão de qual é a melhor abordagem para a prevenção e o controle da epidemia de MRSA.

O controle hospitalar de MRSA endêmico tem se baseado em diversas estratégias complementares: identificação precoce e isolamento de portadores assintomáticos, para evitar sua disseminação; lavagens do corpo com antissépticos; tratamento sistêmico e/ou tópico, bem como um melhor cumprimento da higiene das mãos e de

Correspondência para:

Dr. Carlos Alvarez
División de
Enfermedades
Infecciosas
Departamento de
Medicina Interna
Hospital San Ignacio,
and Pontificia
Universidad
Javeriana
Bogotá, Colômbia
Telefone: +57-1-
3232667 ou +57-
1-594 6161 (ramal
4737)
Fax: +57-1-3232667
E-mail: alvarezc@
javeriana.edu.co

outras medidas de precauções convencionais para reduzir o estado de portador; e medidas de controle dos antimicrobianos para reduzir a pressão seletiva dos antibióticos. Essa abordagem pode ajudar a minimizar a propagação de MRSA, e reduzir as taxas de portadores e infecção de MRSA em hospitais onde há endemia. Além disso, o cumprimento dessas medidas deverá ter uma repercussão clínica positiva nos pacientes de alto risco, como aqueles na unidade de terapia intensiva (UTI).

Diretrizes publicadas abordaram a questão da prevenção e do controle da prevenção do MRSA, incluindo as diretrizes do *US Centers for Disease Control* (CDC) e do Reino Unido, da Bélgica e da Espanha.⁸⁻¹⁴ Este artigo resume as principais recomendações para o controle de MRSA no ambiente hospitalar e na comunidade, e discute sua implementação na América Latina.

PREVENÇÃO E CONTROLE DE MRSA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Status da prevenção e do controle de MRSA em hospitais na América Latina

Em 1997, a Rede Internacional de Estudo e da Emergência de Resistência Antimicrobiana (*International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance* - INSPEAR) realizou um estudo observacional em hospitais de 30 países, inclusive seis centros na América Latina (Argentina e Brasil), para ajudar a determinar a prevalência e as medidas de controle da transmissão de MRSA na época.¹⁵ Dentre os casos isolados de *S. aureus*, 67% foram identificados como MRSA e houve uma incidência de infecção por MRSA de 0,5 por 1.000 pacientes-dia de hospitalização. Apenas 4/6 centros (67%) tinham um programa de vigilância ativa de MRSA, com uma proporção média de um enfermeiro de controle de infecção hospitalar para cada 191 leitos (escala de 1:80 a 1:324). Essas taxas foram maiores do que as taxas nos EUA, na Europa e nos centros africanos. O isolamento em quarto individual foi utilizado apenas ocasionalmente por 50% dos centros latino-americanos e usado regularmente por 0% (em comparação a 39,5% e 53,5%, respectivamente, nos centros europeus). Dos centros latino-americanos, 33% usaram regularmente luvas e aventais, 67% seguiram os protocolos de higiene das mãos e colocaram cartazes de isolamento em intervalos regulares e 50% tinham implementado um programa de controle de antimicrobianos (os métodos de controle mais utilizados foram a limitação da lista de medicamentos e a avaliação por um infectologista). Do ponto de vista deste trabalho, o controle de MRSA evidentemente não foi ideal na América Latina, e como as taxas de infecção por MRSA continuam a aumentar em muitas áreas, a instituição de medidas de controle ainda precisa ser aprimorada.

Fatores de risco de infecção por MRSA nos hospitais

Embora seja evidente a partir de estudos de caso-controle que os pacientes infectados por MRSA e os pacientes colonizados ou infectados por outras bactérias multirresistentes compartilham fatores de risco comuns, tais como as circunstâncias pessoais, tempo de internação e uso de antimicrobianos,¹⁶ o principal fator de risco de infecção por MRSA é a sua transmissão entre os pacientes. Esta ideia é corroborada pelo fato de o *S. aureus*, ou qualquer de suas formas resistentes aos antibióticos, encontrar-se na pele, podendo ser facilmente transmitido por contato, e pelo fato de a disseminação em hospitais ser clonal, ou seja, muito poucos clones circulam atualmente em todo o mundo e, comumente, cada hospital tem apenas um ou dois clones circulando ao mesmo tempo.

A transmissão de MRSA

A contaminação das mãos dos profissionais de saúde representa um dos principais mecanismos de transmissão de diversas bactérias para os pacientes e foi reconhecida como tal há mais de um século.¹⁷ Em vários estudos, o MRSA e outros microrganismos multirresistentes, como os enterococos resistentes à vancomicina (*Vancomycin-Resistant Enterococci* - VRE), têm sido isolados tanto das mãos e das luvas, dos aventais e de outros instrumentos utilizados pelos profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes colonizados ou infectados por esses agentes.^{18,19} Devine *et al.*²⁰ relataram isolamento de MRSA em teclados de computador utilizados exclusivamente por médicos, enquanto Boyce *et al.* (1997)²¹ encontraram uma incidência de 42% de contaminação das luvas usadas por enfermeiros que não tinham contato direto com o paciente, mas que tinham tocado superfícies no quarto de um paciente infectado por MRSA.

A contaminação das roupas dos profissionais de saúde também tem sido frequentemente descrita na literatura como um fator na transmissão de patógenos de um paciente para outro. Boyce *et al.* (1998)²² descreveram uma incidência de 40% e 69% de contaminação de aventais de isolamento e brancos, respectivamente, após o atendimento de pacientes colonizados por MRSA ou VRE. Em 27% dos casos a contaminação foi ainda transmitida para as mãos dos profissionais de saúde. No estudo de Boyce *et al.* (1977)²¹ foi relatada a contaminação por MRSA de aventais ou uniformes usados por 65% dos profissionais de saúde que tinham atendido pacientes com feridas ou infecções urinárias causadas por MRSA.

Os instrumentos utilizados no atendimento diário dos pacientes, tais como termômetros, esfigmomanômetros, fonoendoscópios e otoscópios foram descritos^{23,24} atuando como vetores de transmissão de agentes patogênicos, tais como MRSA e outras bactérias multirresistentes entre os pa-

cientes, tanto através do contato direto do paciente com um instrumento, como indiretamente através do contato com as mãos dos profissionais de saúde. Além disso, novas tecnologias de comunicação podem ser facilmente contaminadas por MRSA e ter repercussão na contaminação cruzada.²⁵

Assim como os equipamentos utilizados no atendimento dos pacientes podem estar contaminadas com MRSA, os quartos dos pacientes e os objetos neles localizados também podem atuar como reservatórios de transmissão de agentes resistentes. MRSA foi isolado a partir de uma ampla gama de objetos, como móveis, pisos e utensílios de limpeza.²⁶ Boyce *et al.* (1997)²¹ constataram que 73% quartos dos pacientes infectados por MRSA e 69% dos quartos dos pacientes colonizados por MRSA tinham superfícies contaminadas. É importante salientar que o MRSA pode permanecer em várias superfícies durante semanas e até meses,²⁷ aumentando assim o risco de transmissão. Dietze *et al.*²⁸ descreveram casos nos quais o MRSA permaneceu na superfície externa de material estéril por mais de 38 semanas.

Uso de antimicrobianos

O uso de antimicrobianos tem sido considerado um fator de risco de infecção por MRSA, e o fator mais sistemático em estudos de caso-controle é o uso de múltiplos antibióticos, em vez de um só [*odds ratio* (OR) 1,7 a 11,3]. No entanto, em uma revisão e metanálise sistemáticas, a razão de risco (RR) de utilização de classes único grupo de antibióticos foi de 3,0 (IC de 95%, 2,5 a 3,5) para as quinolonas, 2,9 (IC de 95%, 2,4 a 3,5) para os glicopeptídeos, 2,2 (IC de 95%, 1,7 a 2,9) para as cefalosporinas e 1,9 (IC de 95%, 1,7 a 2,2) para outros β -lactâmicos.²⁹

INDÍCIOS E RECOMENDAÇÕES DE MEDIDAS DE CONTROLE DE MRSA NOS HOSPITAIS

Precauções convencionais

As precauções convencionais são a base da prevenção da transmissão de agentes multirresistentes nos ambientes hospitalares. No entanto, essas medidas parecem não ser suficientes no caso de transmissão de MRSA. Jernigan *et al.*³⁰ demonstraram que o risco de transmissão de MRSA foi 15,6 vezes maior quando se utiliza procedimentos universais que quando se usa isolamento de contato em uma UTI Neonatal. Marshall *et al.* descreveram taxas de colonização por MRSA de 11,4% durante a internação em uma UTI³¹ que usou apenas as precauções universais.

Recomendações de precauções convencionais:

- A higiene das mãos é uma das medidas mais básicas de controle de infecção, e deve ser realizada antes e após o exame do paciente, antes de entrar no quarto de um paciente, antes e após o uso de luvas. Note-se que o uso de luvas NÃO substitui a lavagem das mãos.

Precauções de contato

A instituição das precauções de contato é necessária para os pacientes colonizados ou infectados por microrganismos multirresistentes, como MRSA. Como as culturas clínicas detectam apenas um pequeno percentual de pacientes colonizados por MRSA,³² e como os pacientes assintomáticos colonizados servem de reservatórios para a transmissão interpessoal, o MRSA tem de ser identificado rapidamente através da análise ativa, de modo que as precauções de contato possam ser iniciadas mais precocemente.

Recomendações de precauções de contato:

- As precauções de contato devem ser instituídas para todos os pacientes quando houver suspeita ou confirmação de infecção ou colonização por MRSA. Representa o uso de um capote ou avental de isolamento com mangas compridas, assim como luvas, que devem ser colocadas antes da entrada na unidade e removidas antes de sair.
- Os pacientes colonizados ou infectados por MRSA devem, idealmente, ficar em unidades isoladas. Se isso não for possível, o isolamento em grupos pode ser considerado.

Vigilância ativa da colonização de pacientes

O uso de culturas de vigilância ativa (*Active Surveillance Cultures* - ASC) representa a triagem dos pacientes no momento da internação hospitalar para identificar os portadores de MRSA (portadores prevalentes), seguido de exames periódicos para identificar os pacientes que adquirem MRSA durante a internação (casos incidentes). Numerosos estudos têm demonstrado que a aplicação das ASC e das medidas de isolamento tornou possível reduzir significativamente a colonização e a infecção dos pacientes, embora tenha havido relatos de um aumento gradual da prevalência de MRSA nos hospitais que não instituem um programa de vigilância ativa.³³⁻³⁹ Calfee *et al.* (2002)⁴⁰ mostraram uma taxa significativamente menor de bacteremia associada a MRSA no *University of Virginia Hospital* que em outros hospitais que não instituíram a vigilância ativa e o isolamento dos pacientes colonizados por MRSA (20 casos em comparação com 30 a 70 casos de bacteremia/ano em 1999).

Após a internação, os portadores assintomáticos de MRSA constituem o principal reservatório e fonte de propagação. A Sociedade de Epidemiologia dos Serviços de Saúde da América (*Society for Healthcare Epidemiology of America* - SHEA) publicou diretrizes em 2003 apoiando as ASC, junto com outras práticas básicas de controle de infecção, para identificar os pacientes colonizados por MRSA.¹¹ O Comitê Consultivo de Práticas para o Controle de Infecções nos Serviços de Saúde do Centro para Controle das Doenças nos EUA (*Centers for Disease Control and Prevention's Healthcare Infection Control*

Practices Advisory Committee) publicou uma recomendação mais conservadora de ASC como uma segunda etapa para impedir a transmissão se as medidas iniciais de controle de infecção falharem.¹⁰ No entanto, permanecem dúvidas sobre a viabilidade das ASC como um método válido para reduzir a prevalência de MRSA, considerando os custos associados à sua instituição. Abramson *et al.*⁴¹ estimaram que um caso de bacteremia por MRSA está associado a um aumento médio do custo hospitalar total de U\$ 27.083, enquanto um caso de bacteremia por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) representa um aumento de U\$ 9.661. Por outro lado, Calfee *et al.* (2002)⁴⁰ estimaram que a redução da bacteremia por MRSA, como resultado da vigilância ativa e das medidas de isolamento, está associada a uma economia de U\$ 313.596 a U\$ 975.632 para um hospital durante um ano. Papia *et al.*⁴² demonstraram que a identificação precoce de seis ou mais novos pacientes colonizados por MRSA e a consequente diminuição da transmissão torna o programa de vigilância ativa economicamente vantajoso. Karchmer *et al.*⁴³ estimaram que o custo da vigilância ativa e do isolamento dos pacientes colonizados e infectados por MRSA foi de 19 a 27 vezes menor que o atribuído à bacteremia por MRSA como resultado de um surto descontrolado.

Vários estudos têm demonstrado que as ASC e as precauções de isolamento reduzem a transmissão de MRSA.^{39,44} Além disso, o controle a longo prazo do MRSA é possível. Haley *et al.*⁴⁵ descreveram a erradicação completa de uma manifestação do hospital de 3 anos de MRSA após a implementação das ASC para identificar e isolar pacientes colonizados por MRSA, sem levar em conta outras medidas (como a restrição do uso de certos antibióticos). A cepa responsável pelo surto ocorrido foi a causa de 40% dos casos de bacteremia nosocomial envolvendo MRSA e 49% das infecções da ferida cirúrgica durante esse período.

Em uma revisão sistemática da literatura, McGinagle *et al.*⁴⁶ avaliaram a associação entre as ASC e os eventos relacionados com MRSA em pacientes hospitalizados; analisaram mais de 2.000 citações completas ou resumos, e encontraram incoerências na literatura sobre ASC, tentando chegar a conclusões baseadas em evidências. Essa ampla revisão identificou apenas 20 dos 2.578 artigos preenchendo os critérios de inclusão. Dada a dificuldade e os custos inerentes de realizar grandes estudos populacionais, McGinagle *et al.* observaram poucos estudos apresentando fortes evidências científicas e nenhum dos estudos era de boa qualidade. Os autores concluíram que o uso de ASC reduz a incidência de infecções por MRSA, mas a qualidade geral das evidências é pobre; assim, não se pode fazer recomendações clínicas definitivas baseadas em evidências.⁴⁶ De fato, tem havido confusão quanto a precisão e a coerência das medidas dos resultados de trabalhos abordando as ASC. Tradicionalmente, ASC tem sido utilizado com o objetivo principal de prevenir a transmissão de MRSA e um objetivo secundário

a longo prazo de reduzir a infecção hospitalar por MRSA. Alguns estudos avaliaram a repercussão da ASC no controle de MRSA, comparando as taxas de infecção hospitalar por MRSA como a variável de desfecho primário, enquanto outros compararam as taxas de transmissão de MRSA (casos incidentes) como medida de desfecho primário. A combinação dessas medidas de resultados na mesma análise não aborda a principal questão clinicamente significativa sobre se as ASC reduzem as infecções por MRSA. Portanto, mais estudos são necessários para que recomendações mais definitivas possam ser feitas.

Recomendações de ASC para os pacientes:

- É necessário um grupo multidisciplinar de profissionais para estabelecer e desenvolver um programa de vigilância ativa.
- A população a ser submetida a esta vigilância deve ser selecionada e identificada em termos de risco de colonização do paciente por MRSA (por exemplo: hospitalização recente, residente em casa de idosos), e os riscos específicos da unidade (por exemplo, Unidade de Terapia Intensiva).
- A técnica de amostragem mais eficiente para a identificação de MRSA é o *swab* nasal, que tem um valor preditivo negativo de 98%,⁴⁷ com apenas 2% dos pacientes com um *swab* nasal negativo apresentando cultura perianal positiva. O *swab* nasal negativo também teve valor preditivo negativo inferior para MRSA a partir das culturas de feridas (83%).⁴⁷
- MRSA pode ser detectado por cultura, a técnica mais comumente usada. Como alternativa, as técnicas de biologia molecular, entre as quais a mais comum é a reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR), também podem ser usadas no local de atendimento para o rastreamento de MRSA, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 83,9, 98,8, 88,0 e 98,4, respectivamente.⁴⁸ O principal benefício da testagem de MRSA por PCR nos locais de atendimento é a grande redução no tempo de obtenção de um resultado em comparação com o laboratório (> 10 h mais rápido). Além disso, o uso de PCR pode ajudar a reduzir o custo das medidas de precauções de contato.
- O programa de vigilância deve indicar se os resultados dos exames devem estar disponíveis antes de as medidas de precauções de contato serem instituídas. Embora a instituição dessas medidas antes de os resultados serem obtidos permita a minimização do risco de transmissão por fontes que não tenham sido reconhecidas, isto está associado a maior custo financeiro e, portanto, cada hospital terá de definir sua própria política de acordo com as suas necessidades e restrições de custo.

Cultura de vigilância ativa para profissionais de saúde

Existe uma forte associação entre o estado de portador do paciente e do profissional de saúde encontrada em uma recente revisão de surtos de MRSA, que recomendou que as tentativas de rastreamento se concentrem nos profissionais de saúde com infecção sintomática.⁴⁹ Albrich *et al.* publicaram recentemente uma revisão sistemática revelando 18 estudos mostrando transmissão comprovada, e 26 estudos mostrando transmissão provável, de profissionais de saúde colonizados por MRSA para os pacientes.⁵⁰ Essa última revisão sugeriu que o rastreamento de profissionais de saúde não deve ser restringir aos locais dos surtos, porque há uma tendência de existir maior taxas de colonização nos locais onde o MRSA é endêmico.⁵⁰ Outros também sugeriram que o rastreamento deve ocorrer independentemente da presença de fatores de risco ou de infecções purulentas, como parte do exame admissional, ou mesmo periodicamente e sem aviso prévio antes de um turno de trabalho, para evitar a detecção apenas de portadores transitórios.⁴⁹ No entanto, instituir o rastreamento de rotina dos profissionais de saúde não é viável em muitos serviços de saúde devido ao seu alto custo. Portanto, onde os recursos são escassos, a prioridade deve ser dada ao profissional que trabalha em áreas de alto risco, tais como UTI, seção de diálise, unidades de queimados e enfermarias cirúrgicas (principalmente cirurgias cardiovasculares e ortopédicas), onde a detecção rápida de profissionais de saúde portadores assintomáticos de MRSA teria maior impacto positivo.

Uma limitação adicional para a vigilância sistemática dos profissionais de saúde é o fato de apenas uma pequena proporção deles terem colonização persistente.⁴⁹ A literatura, revisada por Albrich *et al.* concluiu que cerca de 5% dos profissionais de saúde se tornaram colonizados por MRSA, dos quais cerca de 5% desenvolvem doença clínica. Portanto, os profissionais de saúde atuam com maior frequência como vetores, e não como a principal fonte de transmissão de MRSA.⁵⁰ Além disso, os profissionais de saúde também podem ser inocentes, sem nenhum papel na transmissão para os pacientes, cenário que pode tornar-se cada vez mais frequente com o aumento da prevalência de MRSA na comunidade. A dinâmica da colonização por MRSA de profissionais de saúde não é bem conhecida e pode ser difícil de determinar. Embora não exista uma única abordagem que funcione universalmente, o rastreamento agressivo e as políticas de erradicação parecem justificadas nas pesquisas de surtos, ou quando MRSA não atingiu altos níveis endêmicos.⁵⁰

Recomendações de ASC para os profissionais de saúde:

- Se for utilizado, o rastreamento e a erradicação da colonização por MRSA entre os profissionais de saúde deve sempre fazer parte de uma política global de controle de infecção, que deve incluir o treinamento da equipe e destacar a prática da higiene das mãos e o uso das precauções de contato.

- Os sentimentos de culpa ou de estigmatização entre os profissionais de saúde colonizados devem ser evitados, e as relações entre os profissionais de saúde e a equipe de controle de infecção hospitalar devem ser tratadas com muito cuidado, evitando conflitos.

Descolonização

O principal local de colonização por estafilococos nos seres humanos é a parte anterior das narinas, apesar de a colonização faríngea, perineal ou gastrointestinal também ocorrer com relativa frequência. As feridas cirúrgicas, as escaras e os locais de saída de dispositivos médicos também podem ser colonizados.

A terapia de descolonização de MRSA pode ser definida como a administração tópica de antimicrobianos ou antisépticos, com ou sem terapia antimicrobiana sistêmica, para pessoas colonizadas por MRSA com o objetivo de erradicar ou suprimir o estado de portador. Nem todos os estados de portadores de estafilococos ou MRSA são iguais. O estado de portador pode ser transitório, intermitente ou persistente durante meses ou anos. Os portadores persistentes são mais propensos a serem colonizados em vários locais, a transmitir para os outros e, por fim, se infectar.⁵¹ A principal razão para considerar a descolonização estafilocócica é a prevenção do desenvolvimento subsequente de infecção em um paciente colonizado, e por outro lado, prevenir a transmissão do organismo (principalmente MRSA) para os outras pessoas. Uma vantagem adicional da descolonização de MRSA, se eficaz, seria eliminar a necessidade de utilização de precauções de isolamento ou de contato.

O uso da terapia de descolonização de MRSA junto com testes de vigilância ativa pode ser uma medida adjuvante útil para a prevenção da transmissão de MRSA em um hospital. Apesar da incerteza sobre a eficácia desta abordagem, as recomendações para considerar o uso de descolonização costumam ser feitas com base em ensaios clínicos randomizados muito heterogêneos. Interpretação de estudos abordando estratégias de descolonização poderia ser confundida se portadores transitórios de MRSA eliminarem espontaneamente a colonização, mesmo na ausência de tratamento eficaz.⁵¹ Uma revisão sistemática recente analisou as evidências para intervenções de prevenção e controle de MRSA, e mostrou que as evidências atuais não corroboram o uso de rotina de terapia antimicrobiana tópica e/ou sistêmica para a erradicação de MRSA em todos os pacientes colonizados.⁵²

Portanto, há poucas evidências que a descolonização reduza o risco de infecção ou transmissão estafilocócica, e atualmente não há indicação para a descolonização de rotina no pré-operatório, ou para prevenir a transmissão em pacientes hospitalizados sem indicação cirúrgica. Além disso, o esquema terapêutico ideal de descolonização não foi estabelecido. A maior experiência até hoje tem sido o uso de mupirocina a 2%, administrada intranasal, com ou sem banhos de clorexi-

dina. Foi observado que a lavagem de rotina com clorexidina dos pacientes na UTI reduziu a incidência de transmissão de MRSA e bacteremia associada a dispositivos intravasculares.⁵³ O uso de mupirocina nasal em combinação com gel de clorexidina em um programa de descolonização, em associação com um programa de vigilância ativa para pacientes colonizados por MRSA, é revisado por Calfee *et al.*⁸ e recomendações para o esquema de descolonização são propostas por Rodríguez-Baño *et al.* (Tabela 1).¹⁴ Contudo, atualmente isso não é possível em alguns países latino-americanos (por exemplo, Brasil), onde a falta de disponibilidade de mupirocina nasal impede esse tipo de descolonização.

A erradicação do estado de portador de MRSA entre profissionais de saúde ou pacientes colonizados pode ser considerada como um componente da conduta em caso de surto nas unidades de saúde. No entanto, muitos estudos abordando as estratégias de descolonização de MRSA entre profissionais de saúde têm mostrado grande heterogeneidade em termos de definição de descolonização bem-sucedida, a duração do acompanhamento e o número e a fonte de amostras repetidas.⁵⁰

Apesar de a descolonização de *S. aureus* e MRSA poder ser alcançada, pelo menos em determinadas populações de pacientes, mais estudos são necessários para identificar os agentes mais eficazes para a erradicação a longo prazo dos sítios de colonização nasal e extranasal, para avaliar a eficácia dessa estratégia para a prevenção da infecção em diversas situações clínicas e para determinar se ela tem algum papel importante a desempenhar, como medida de controle de infecção.⁵⁴ Por exemplo, com potência adequada, ensaios clínicos randomizados de descolonização para prevenir infecções pós-operatórias em pacientes cirúrgicos conhecidamente colonizados por *S. aureus* devem ser realizados. As medidas de desfecho devem incluir as taxas de infecção global e as taxas de infecção estafilocócica. A descoloniza-

ção para prevenir infecções recorrentes em pacientes que têm MRSA-CO precisa ser avaliada.⁵⁴ O papel da descolonização, tal como uma intervenção de controle de infecção para reduzir a transmissão de MRSA, precisa ser definido. Deve-se realizar uma vigilância permanente da resistência à mupirocina, especialmente em ambientes com o uso repetido de mupirocina ou a longo prazo, tais como as unidades de diálise. A eficácia dos novos agentes, particularmente os menos suscetíveis a induzir resistência aos antimicrobianos, deve ser determinada.

Recomendações para a descolonização:

- As evidências atuais não corroboram o uso de rotina de terapia antimicrobiana tópica e/ou sistêmica para a descolonização de MRSA em pacientes ou profissionais de saúde.
- O teste de sensibilidade à mupirocina deverá ser feito antes de usar esse medicamento para descolonização.
- A descolonização com mupirocina ou rifampicina pode ser considerada para aqueles submetidos à diálise, embora haja um risco de resistência que se desenvolve com o uso a longo prazo de qualquer um desses fármacos.
- A descolonização também pode ser útil nos pacientes que têm infecções estafilocócicas recorrentes de pele ou partes moles.¹⁴

Limpeza do ambiente

Existem muitos estudos mostrando o controle de surtos de MRSA com melhora da limpeza e/ou desinfecção do ambiente.^{9,55,56} As superfícies em salas ocupadas por pacientes positivos para MRSA podem contaminar as mãos dos profissionais de saúde mesmo na ausência de contato direto com o paciente.⁵⁷ MRSA foi isolado de fômites diversos, como camas, lençóis, traçados, maçanetas e parapeitos das janelas. Estudos têm demonstrado que esses patógenos resistentes aos antimicrobianos podem persistir em superfícies do quarto, mesmo após a limpeza da alta hospitalar.^{58,59} Goodman *et al.*⁶⁰ demonstraram recentemente que o aumento do volume de desinfetante aplicado em superfícies ambientais, proporcionando treinamento para a equipe de serviços ambientais, e instituindo comentários sobre a adequação da limpeza da alta, reduziu a frequência de contaminação por MRSA.⁶⁰ De fato, estudos têm demonstrado que o treinamento e a vigilância em limpeza ambiental reduzem os níveis de contaminação ambiental com patógenos multirresistentes.

Recomendações para a limpeza do ambiente:

- A limpeza é essencial para reduzir os reservatórios ambientais de patógenos hospitalares conhecidos.
- Embora o objetivo da limpeza e desinfecção do ambiente não seja a esterilização, a limpeza adequada requer a remoção de patógenos

Tabela 1. Esquema de descolonização para profissionais de saúde e pacientes colonizados por MRSA

População	Esquema
Profissionais de saúde	Mupirocina nasal a 2% + lavagem com clorexidina gel 5 dias
Pacientes com colonização nasal sem lesão de pele/dispositivos implantados	Mupirocina nasal a 2% + lavagem com clorexidina gel 5 dias
Pacientes com lesão de pele/dispositivos implantados ou colonização em múltiplos locais	Mupirocina nasal a 2% + lavagem com clorexidina gel 5 dias Antibióticos sistêmicos 7 dias

Adaptado com permissão de Rodríguez-Baño *et al.* (Table 4 Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(5):285-98. © Elsevier España).¹⁴

suficientes para minimizar o risco dos pacientes de adquirir infecções em ambientes hospitalares. Isto é particularmente verdadeiro nas áreas que atendem a pacientes de alto risco, tais como UTI.

Superlotação e falta de pessoal no hospital

A epidemia global de MRSA coincidiu com o surgimento de políticas públicas de saúde que promovem maior rotatividade de pacientes nos hospitais, levando muitos serviços a operar com capacidade quase plena ou plena. A superlotação e falta de pessoal no hospital resultou na incapacidade de adaptação dos serviços ao número variável de admissão de pacientes e profissionais disponíveis,⁶¹ levando ao fracasso dos programas de controle de MRSA devido à diminuição da higienização das mãos pelos profissionais de saúde, ao aumento da circulação de pacientes e profissionais de saúde entre as enfermarias do hospital, à diminuição dos níveis de agrupamento de pacientes, sobrecarregando as unidades de triagem e isolamento. Por sua vez, a alta incidência de MRSA hospitalar aumenta o tempo de hospitalização e o bloqueio do leito, o que leva à superlotação e a um ciclo vicioso caracterizado por maior falha do controle da infecção.⁶¹

Recomendações para o controle da superlotação e falta de pessoal no hospital:

- Manutenção de um coeficiente adequado de pacientes/profissionais de saúde
- Estudos epidemiológicos e dados econômicos devem ser utilizados em futuras tomadas de decisão para avaliar o efeito das mudanças do sistema de saúde na incidência de infecção por MRSA.

Controle do uso de antimicrobianos

Embora tenha havido falta de fortes evidências científicas corroborando a estratégia de controle do uso de antibióticos com a finalidade de reduzir a infecção por MRSA, diversos trabalhos já abordaram esta situação. O uso excessivo de cefalosporinas⁶²⁻⁶⁵ e fluoroquinolonas^{66,67} tem sido associado à seleção de MRSA em alguns cenários, e o uso de quinolonas tem sido associado ao prolongamento do estado de portador de MRSA. O papel desses agentes na resistência de *S. epidermidis* é bem reconhecido, principalmente as quinolonas.⁶⁸ As orientações SHEA destacam a boa administração de antibióticos e, especificamente, o controle das fluoroquinolonas.¹¹

O controle do uso de antimicrobianos também é um meio de prevenir a transmissão de MRSA, embora o impacto desse mecanismo seja menor do que o das outras medidas de controle descritas anteriormente. Fukatsu *et al.*⁶⁹ relataram redução das taxas de infecção por MRSA no pós-operatório após a diminuição do uso de cefalosporinas de terceira geração na profilaxia cirúrgica, enquanto Landman

*et al.*⁷⁰ demonstraram que as restrições de uso de carbapenêmicos, cefalosporinas, vancomicina e clindamicina resultou em uma redução da taxa de infecção por MRSA (de 21,9 ± 8,1 para 17,2 ± 7,2 pacientes/1.000 altas hospitalares), e com *Klebsiella pneumoniae* resistente à ceftazidima (8,6 ± 4,3 para 5,7 ± 4,0 pacientes/1.000 altas hospitalares). Da mesma forma, Gruson *et al.*⁷¹ demonstraram que a restrição do uso de ciprofloxacino e ceftazidima, junto com a rotação dos outros β-lactâmicos, resultou em uma redução da proporção de cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, causando pneumonia associada à ventilação mecânica. A proporção de bacilos Gram-negativos resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter baumannii*, também foi reduzida.⁷¹ Em todos os casos, a intervenção no controle de antimicrobianos foi utilizada em conjunto com a manutenção ou a instituição de medidas para evitar a transmissão entre os pacientes, e, portanto, a interpretação da eficácia dessa estratégia é limitada.

As informações sobre o valor da restrição do uso dessas substâncias, em particular para reduzir a seleção de MRSA, são escassas. Foi demonstrada uma associação entre o uso de mupirocina e taxa de resistência.⁷² Portanto, para o tratamento e eliminação de MRSA sensível à mupirocina em pacientes portadores ou possivelmente com infecção de lesões em partes moles, a mupirocina deve ser utilizada com um agente com atividade sistêmica para melhorar as taxas de eliminação além daquelas obtidas com mupirocina nasal ou tópica isolada. Há poucos dados sobre o uso de vancomicina oral como profilaxia ou como parte de esquemas de eliminação de MRSA. Não existem estudos avaliando a eficácia de outros agentes para as cepas resistentes à mupirocina. Uma gama de agentes tem sido usada por via tópica, mas o surgimento de resistência a antibióticos tópicos está bem documentado.⁷³

Recomendações para o controle de antimicrobianos:

- Enquanto o controle de MRSA se baseia essencialmente no controle da transmissão entre os pacientes, o controle de antimicrobianos é uma medida universal para a prevenção da resistência aos antimicrobianos. Essa abordagem garante um enfoque em outras bactérias multirresistentes, bem como MRSA. Estratégias gerais destinadas a limitar o uso desnecessário de antimicrobianos e otimizar a sua eficiência devem ser instituídas. Para isso, é muito importante que um programa de controle dos antimicrobianos seja instituído em cada hospital. Este programa deve incluir:
- Fiscalização do consumo de antimicrobianos. Isso é realizado através da cooperação com o farmacêutico, sendo expresso como a densidade do consumo de antimicrobianos utilizando doses diárias definidas (DDD) de antibióticos, ajustado por pacientes-dia. Essa vigilância permite às comissões de controle de infecção saber se o consumo está

- relacionado à evolução da resistência bacteriana.
- Protocolos e guias para o uso de antimicrobianos para infecções comunitárias e hospitalares e orientações para a profilaxia cirúrgica. O uso desses protocolos e diretrizes constitui um meio eficaz para evitar a administração desnecessária de antimicrobianos e aumentar a eficácia dos esquemas prescritos. As diretrizes devem ser elaboradas localmente, levando em consideração os padrões de resistência.
 - Restrição de antimicrobianos. Isso implica a obrigatoriedade de ter uma equipe de profissionais qualificados, autorizados para usar certos antimicrobianos. Essa seleção vai depender de uma decisão local, que se baseia em custos e padrões de resistência. Tais políticas de restrição possibilitam a redução do uso de antimicrobianos e seus custos associados, mas com um impacto até agora indefinido sobre a resistência bacteriana aos antimicrobianos.
 - Fiscalização do cumprimento das normas e programas de intervenção. A instituição de todas essas políticas deve ser supervisionada, de modo a avaliar a adesão e a fim de poder interpretar sua eficácia.

PREVENÇÃO E CONTROLE DE MRSA NA COMUNIDADE (MRSA-CO)

O problema crescente de MRSA-CO na América Latina

MRSA-CO tem sido descrito na América Latina no Brasil, Uruguai, Colômbia, Chile e Argentina.⁷⁴⁻⁷⁷ MRSA-CO começou a substituir as amostras hospitalares nos últimos anos, especialmente nos EUA e em Taiwan, onde a prevalência de MRSA-CO (52%) é muito elevada.⁷⁸ A circulação e a transmissão nosocomial de infecções invasivas por MRSA-CO já foram descritas⁷⁹ nos países latino-americanos. Esta é uma fonte de preocupação, já que cepas de MRSA-CO com maior virulência poderiam estar relacionadas com piores desfechos clínicos. A propagação do MRSA-CO pode ser devida à escassez de recursos e a uma adesão inadequada às medidas de controle.⁸⁰ Isto tem colocado um novo desafio para os hospitais com recursos limitados e suas respectivas comissões de controle de infecção hospitalar, visto que a endemia de MRSA pode ser gerada dentro de um determinado hospital, quando pacientes colonizados por MRSA-CO são admitidos sem rastreamento adequado e coleta das amostras pertinentes.

As orientações recentemente publicadas pela SHEA e pela Sociedade de Doenças Infecciosas Norte-Americana (*Infectious Diseases Society of America* - IDSA) contêm estratégias para evitar a transmissão de MRSA-CO.⁸ A fim de facilitar sua instituição no contexto da América Latina, descrevemos a adaptação dessas recomendações.

Fatores de risco e transmissão de MRSA na comunidade

Casos de MRSA adquirido na comunidade que têm sido descritos na América Latina afetam populações com características semelhantes às descritas anteriormente nos EUA.⁷⁴⁻⁷⁷ Populações como atletas, soldados, prisioneiros, homens homossexuais, pessoas desabrigadas, comunidades étnicas fechadas e crianças⁸¹⁻⁸⁴ têm sido descritas com infecções por MRSA adquiridas na comunidade. Todos esses grupos não apresentavam os fatores de risco clássicos de transmissão de MRSA, ou seja, diagnóstico de MRSA foi feito no ambulatório ou no prazo de 48 horas de internação, não havia história clínica de infecção ou colonização por MRSA, no último ano sem história de internação, cirurgia, internação em clínica de repouso, o casa de saúde ou unidade de diálise, e sem uso de cateter permanente ou dispositivos médicos que passam através da pele.

Fatores associados à propagação de infecções de pele por MRSA-CA são contato íntimo com a pele, aberturas na pele como cortes ou abrasões, artigos e superfícies contaminadas, moradias superlotadas, falta de higiene, participação em esportes de contato, infecção de pele ou partes moles com má resposta aos β -lactâmicos e uso recente ou frequente de antibióticos.⁸⁵

Evidências para medidas de controle na comunidade

Recentemente, a *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* - SEIMC) e a *Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene* (SEMPSPH) coletaram evidências científicas disponíveis sobre a prevenção e o controle de MRSA (incluindo MRSA adquirido na comunidade).¹⁴ Além disso, foram encontradas orientações sobre esse tópico em vários *sites* de órgãos públicos de saúde.^{80,85-87} Recomendações de algumas destas orientações estão resumidas abaixo.

RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DE MRSA NA COMUNIDADE

Maior conscientização

Os profissionais de saúde devem estar cientes que MRSA adquirido na comunidade é uma possibilidade em pacientes com infecções da pele e partes moles e naqueles que apresentam doença mais grave compatível com infecção estafilocócica.^{80,85-87}

Detecção precoce e tratamento adequado

Métodos de rastreamento dos primeiros sinais e sintomas de infecções da pele e partes moles devem ser instituídos nas unidades prisionais, entre os participantes de esportes

de contato e em ambientes onde as pessoas compartilham pequenos espaços (por exemplo, abrigos, acampamentos, internatos, creches). Os contatos próximos de pessoas com infecções confirmadas por MRSA adquirido na comunidade devem ser monitorados para sinais e sintomas de infecção por MRSA. Se o tratamento for necessário, os profissionais de saúde devem ser informados que o paciente é um contato próximo de um caso de MRSA.⁸⁷

Notificação de casos de MRSA adquirido na comunidade

Os surtos de MRSA em ambientes comunitários devem ser relatados para as autoridades locais de saúde pública local.^{86,87}

Manter um ambiente limpo

A instituição de medidas para aprimorar a higiene pessoal e a limpeza ambiental aparece para ajudar a controlar a transmissão de MRSA em condições de superlotação e onde o uso de itens e equipamentos compartilhados é comum.

A seguir estão as recomendações específicas para a prevenção em ambientes não hospitalares de acordo com o *Los Angeles County Department of Public Health* (com permissão),⁸⁶ que também pode ser utilizado como base para a prevenção em comunidades latino-americanas.

Diretrizes para reduzir a disseminação de *S. aureus*/MRSA fora de unidades de saúde⁸⁶

Higiene pessoal

Enquanto nas instalações, os clientes e funcionários devem ser incentivados a:

- Lavar as mãos com água e sabão líquido, ao entrar e sair das instalações e antes e após qualquer contato manual com outras pessoas. Alternativamente, um gel à base de álcool pode ser usado de acordo com as instruções do rótulo. Mãos visivelmente sujas devem ser lavadas com água e sabão, em vez de gel à base de álcool.
- Secar as mãos com toalhas de papel descartáveis ou ventiladores de ar (evitar compartilhar toalhas).
- Manter as lesões de pele (por exemplo, furúnculos, picadas de insetos, feridas abertas ou cortes) cobertas com um curativo limpo e seco.
- Limitar o compartilhamento de objetos pessoais (por exemplo, toalhas, roupas e sabão).
- Usar uma barreira (por exemplo, uma toalha ou roupas) entre a pele e os equipamentos compartilhados.
- Tomar banho se houve contato íntimo com outra pessoa.
- O uso de luvas de esporte é uma opção para a proteção de barreira das mãos, desde que seja coerente com a segurança do uso de aparelhos de ginástica.

Equipamentos compartilhados (p. ex., aparelhos de ginástica e mesas de massagem)

Durante o uso compartilhado de equipamentos nas instalações, os clientes devem ser incentivados a:

- Usar uma toalha ou roupa de esporte como barreira entre superfícies dos equipamentos compartilhados e a pele descoberta.
- Limpar as superfícies dos equipamentos antes e após o uso, especialmente se a superfície ficou molhada de suor.
- Auxiliar a equipe da unidade com a desinfecção das superfícies dos equipamentos tocados frequentemente se forem fornecidos frascos de *spray* desinfetante com instruções de uso.

A equipe das unidades deve ser encorajada a:

- Considerar disponibilizar frascos de *spray* desinfetante para clientes e funcionários limpem as superfícies tocadas frequentemente de equipamentos compartilhados entre os usuários e fornecer instruções (por exemplo, orientação para usuários novos e cartazes) para a utilização segura do desinfetante.
- Limpar as superfícies de equipamentos compartilhados diariamente para remover a sujeira.
- Desinfetar as superfícies dos equipamentos compartilhados diariamente com um desinfetante detergente registrado, de acordo com instruções do fabricante.
- Verificar com os fabricantes dos equipamentos as recomendações sobre a manutenção adequada de seus produtos.
- Consertar ou alienar os equipamentos e mobiliário com superfícies danificadas que não podem ser adequadamente limpas.
- Limpar as superfícies grandes (por exemplo, pisos e tampos de mesa) diariamente com um detergente desinfetante registrado de acordo com as instruções do fabricante.
- Participar de treinamento e avaliação contínua da desinfecção adequada da instalação.

Salas de vapor e saunas

Ao utilizar essas instalações os clientes devem ser encorajados a:

- Usar uma toalha ou roupas como barreira entre os bancos e a pele descoberta.
- Permitir que as salas de vapor/saunas sequem pelo menos uma vez por dia (isso vai ajudar a minimizar o desenvolvimento de um biofilme bacteriano).
- Limpar e desinfetar com frequência as

superfícies tocadas diariamente.

- Considerar pintar os bancos de madeira com tinta impermeável, para selar e alisar sua superfície, facilitar a secagem e reduzir as áreas onde as bactérias podem crescer.
- Garantir que um haletos residual (ex. cloro) seja usado como recomendado para piscinas, banheiras de hidromassagem e outras bacias ou tanques utilizados para imersão por vários clientes.
- Preencher as piscinas de SPA utilizadas para uso de imersão única (por exemplo, tanques ou piscinas esvaziados após cada utilização) com água da torneira e, de acordo com as instruções do fabricante, limpar as superfícies da piscina com um detergente desinfetante registrado ou com uma diluição de 1:100 (500-615 ppm) de cloro doméstico.

Lavanderia

A equipe das lavanderias devem ser encorajadas a:

- Lavar roupas compartilhadas (p. ex., toalhas, lençóis, cobertores e uniformes) em água com detergente e água a 160 °C durante pelo menos 25 minutos, ou se um ciclo de baixa temperatura de lavagem for selecionado, detergente de roupa apropriado para os ciclos de água fria ou morna (p. ex., substâncias oxigenadas).
- Usar aditivos de lavanderia de acordo com as instruções do fabricante.
- Usar um secador mecânico no ciclo de alta temperatura (isto é, evitar a secagem ao ar livre).
- Distribuir toalhas, uniformes etc. apenas quando estiverem completamente secos.

RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DE MRSA-CO NAS UNIDADES DE SAÚDE

De acordo com as diretrizes espanholas, as recomendações para a prevenção e o controle de MRSA-CO nas unidades de saúde devem ser as mesmas para o controle de MRSA nosocomial.¹⁴

PREVENÇÃO E CONTROLE DE MRSA: CONCLUSÕES

O controle efetivo de MRSA baseia-se em um conjunto de medidas, da adesão estrita aos princípios básicos do controle da infecção (como a higiene das mãos) à identificação precoce e ao isolamento de pacientes colonizados ou infectados por MRSA, assim como a descolonização em determinadas situações. Esse conjunto de medidas, aplicadas de forma agressiva, tem possibilitado países como a Dinamarca e os Países Baixos a terem as taxas de infecções hospitalares causadas por MRSA mais baixas do mundo.^{88,89} O conhecimento dos fatores de risco, mecanismos de transmissão,

medidas preventivas e da epidemiologia local de MRSA vai ajudar a aprimorar o cumprimento das recomendações. Por fim, com a crescente disseminação de cepas de MRSA-CO, é necessário treinar não só os profissionais de saúde,⁹⁰ como também o público em geral, nas medidas para prevenir e mitigar o impacto do MRSA.

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 participação 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. Alvarez: Membro do Conselho da Pfizer; consultor da Pfizer, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, Baxter, Merck Sharp & Dhome e Bristol Myers Squibb.

J. Labarca: Membro do Conselho da Pfizer; consultor da Pfizer, Merck Sharp & Dhome e Wyeth; pesquisador em estudos com linezolida financiados pela Pfizer.

M.J.C. Salles: Membro do Conselho da Pfizer e da Wyeth; consultor ou palestrante para a Pfizer, Wyeth, Merck e United Medicals.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barber M. Methicillin-resistant *staphylococci*. *J Clin Pathol*. 1961; 14:385-93.
2. Chabbert YA, Baudens JG. Souches de staphylocoques résistants naturellement à la métilicine et à la 5 méthyl-3-phényl-4-iso-oxazyl pénicilline (P12). *Annales de l'Institut Pasteur*. 1962; 103:222-30.
3. 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.
4. Struelens MJ. Guidelines and indicators for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: toward international agreement? *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(4):337-8.
5. Cimolai N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* public concern, and legislative mandates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(7):896.
6. Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R *et al*. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(4):304-8.

7. 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.
8. Calfee DP, Salgado CD, Classen D *et al.* Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(Suppl 1):S62-80.
9. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR *et al.* Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(5):849-61.
10. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2006.
11. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE *et al.* SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(5):362-86.
12. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI *et al.* Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect.* 2006; 63(Suppl 1):S1-44.
13. Belgian Superior Health Council. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in Belgian hospitals. 2005.
14. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Alvarez-Lerma F *et al.* Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals. A GEIH-SEIMC and SEMPS-PH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(5):285-98.
15. Richet HM, Benbachir M, Brown DE *et al.* Are there regional variations in the diagnosis, surveillance, and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(5):334-41.
16. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002; 136(11):834-44.
17. Semmelweis I. The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever. Madison and London: University of Wisconsin Press, 1983.
18. Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ *et al.* Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers in an endemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1990; 11(9):479-85.
19. Zachary KC, Bayne PS, Morrison VJ *et al.* Contamination of gowns, gloves, and stethoscopes with vancomycin-resistant *enterococci*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22(9):560-4.
20. Devine J, Cooke RP, Wright EP. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) contamination of ward-based computer terminals a surrogate marker for nosocomial MRSA transmission and handwashing compliance? *J Hosp Infect.* 2001; 48(1):72-5.
21. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997; 18(9):622-7.
22. Boyce JM, Chenevert C. Isolation gowns prevent health care workers (HCWs) from contaminating their clothing, and possibly their hands, with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and resistant *enterococci*. Presented at the Eighth Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Orlando, USA, 1998.
23. Brooks S, Khan A, Stoica D *et al.* Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998; 19(5):333-6.
24. Singh D, Kaur H, Gardner WG, Treen LB. Bacterial contamination of hospital pagers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(5):274-6.
25. Ulger F, Esen S, Dilek A *et al.* Are we aware how contaminated our mobile phones with nosocomial pathogens? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8:7.
26. Oie S, Kamiya A. Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on naturally contaminated dry mops. *J Hosp Infect.* 1996; 34(2):145-9.
27. Neely AN, Maley MP. Survival of *enterococci* and *staphylococci* on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(2):724-6.
28. Dietze B, Rath A, Wendt C, Martiny H. Survival of MRSA on sterile goods packaging. *J Hosp Infect.* 2001; 49(4):255-61.
29. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA *et al.* Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(1):26-38.
30. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH *et al.* Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol.* 1996; 143(5):496-504.
31. Marshall C, Harrington G, Wolfe R *et al.* Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(5):322-6.
32. Salgado CD, Farr BM. What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(2):116-21.
33. Nicolle LE, Dyck B, Thompson G *et al.* Regional dissemination and control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Manitoba Chapter of CHICA-Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20(3):202-5.
34. Kotilainen P, Routamaa M, Peltonen R *et al.* Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a health center ward and associated nursing home. *Arch Intern Med.* 2001; 161(6):859-63.
35. Cooper CL, Dyck B, Ormiston D *et al.* Bed utilization of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Canadian tertiary-care center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(9):483-4.
36. Wernitz MH, Swidsinski S, Weist K *et al.* Effectiveness of a hospital-wide selective screening programme for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers at hospital admission to prevent hospital-acquired MRSA infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(6):457-65.
37. Tomic V, Svetina Sorli P, Trinkaus D *et al.* Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med.* 2004; 164(18):2038-43.
38. Schelenz S, Tucker D, Georgeu C *et al.* Significant reduction of endemic MRSA acquisition and infection in cardiothoracic patients by means of an enhanced targeted infection control programme. *J Hosp Infect.* 2005; 60(2):104-10.
39. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I *et al.* Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2005; 31(8):1051-7.
40. Calfee DP, Farr BM. Infection control and cost control in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(7):407-10.

41. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(6):408-11.
42. Papia G, Louie M, Tralla A *et al*. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(7):473-7.
43. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2002; 51(2):126-32.
44. Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK *et al*. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis*. 2007; 195(3):330-8.
45. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC *et al*. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*. 1995; 171(3):614-24.
46. 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.
47. Manian FA, Senkel D, Zack J, Meyer L. Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(9):516-9.
48. Brenwald NP, Baker N, Oppenheim B. Feasibility study of a real-time PCR test for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a point of care setting. *J Hosp Infect*. 2009; 74(3):245-9.
49. Vonberg RP, Stamm-Balderjahn S, Hansen S *et al*. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(10):1123-7.
50. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(5):289-301.
51. Bradley SF. Eradication or decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: what are we doing and why are we doing it? *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2):186-9.
52. Humphreys H. Can we do better in controlling and preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit (ICU)? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(6):409-13.
53. Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM *et al*. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 2007; 167(19):2073-9.
54. Simor AE, Daneman N. *Staphylococcus aureus* decolonization as a prevention strategy. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(1):133-51.
55. Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K *et al*. Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(2):169-76.
56. Rampling A, Wiseman S, Davis L *et al*. Evidence that hospital hygiene is important in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2001; 49(2):109-16.
57. Schmitz FJ, Verhoef J, Idel H *et al*. Impact of hygienic measures on the development of methicillin resistance among *staphylococci* between 1991 and 1996 in a university hospital. *J Hosp Infect*. 1998; 38(3):237-40.
58. French GL, Otter JA, Shannon KP *et al*. Tackling contamination of the hospital environment by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a comparison between conventional terminal cleaning and hydrogen peroxide vapour decontamination. *J Hosp Infect*. 2004; 57(1):31-7.
59. Huang SS, Datta R, Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med*. 2006; 166(18):1945-51.
60. Goodman ER, Platt R, Bass R *et al*. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci* on surfaces in intensive care unit rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(7):593-9.
61. Clements A, Halton K, Graves N *et al*. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(7):427-34.
62. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(1):31-6.
63. Washio M, Mizoue T, Kajioka T *et al*. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. *Public Health*. 1997; 111(3):187-90.
64. Khan OA, Weston VC, Scammell BE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* incidence and outcome in patients with neck of femur fractures. *J Hosp Infect*. 2002; 51(3):185-8.
65. Muller AA, Mauny F, Bertin M *et al*. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(8):971-8.
66. Harbath S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(9):1462-8.
67. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. *Epidemiol Infect*. 2001; 127(3):443-50.
68. Hoiby N, Jarlov JO, Kemp M *et al*. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet*. 1997; 349(9046):167-9.
69. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T *et al*. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg*. 1997; 132(12):1320-5.
70. Landman D, Chockalingam M, Quale JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(5):1062-6.
71. Gruson D, Hilbert G, Vargas F *et al*. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(3 Pt 1):837-43.
72. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP *et al*. Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26(7):662-7.

73. Perez-Roth E, Lopez-Aguilar C, Alcoba-Florez J, Mendez-Alvarez S. High-level mupirocin resistance within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic lineages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(9):3207-11.
74. Alvarez CA, Barrientes OJ, Leal AL *et al*. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(12):2000-1.
75. Palombarani S, Gardella N, Tuduri A *et al*. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a hospital for acute diseases. *Rev Argent Microbiol*. 2007; 39(3):151-5.
76. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC *et al*. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4):1985-8.
77. Benoit SR, Estivariz C, Mogdasy C *et al*. Community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as potential cause of healthcare-associated infections, Uruguay, 2002-2004. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(8):1216-23.
78. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J *et al*. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007; 298(15):1763-71.
79. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis*. 2008; 46(6):787-94.
80. Stevens DL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections: Increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16(3):189-91.
81. 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.
82. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(2):131-9.
83. Farley JE. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment options for skin and soft tissue infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008; 20(2):85-92.
84. Adam H, McGeer A, Simor A. Fatal case of post-influenza, community-associated MRSA pneumonia in an Ontario teenager with subsequent familial transmission. *Can Commun Dis Rep*. 2007; 33(4):45-8.
85. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA information for clinicians. 2005.
86. Los Angeles County Department of Public Health. Guidelines for Reducing the Spread of Staph/CAMRSA in Non-Healthcare Settings v. 2. 2007.
87. California Department of Public Health Division of Communicable Disease Control. Community-associated (CAMRSA)/Staph Infections: A Guideline for Athletic Departments. 2007.
88. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report. The National Institute for Public Health and Environment (RIVM), 2003.
89. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA *et al*. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004; 56(4):321-5.
90. Guerra CM, Ramos MP, Penna VZ *et al*. Perceptions and attitudes of the professional staff concerning infection surveillance and control programs in Brazilian hospitals. *Am J Infect Control*. 2009; 38(1):59-62.