

Epidemiologia e vigilância de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina

RESUMO

Os sistemas de vigilância que monitoram a disseminação e divergência das cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina MRSA são essenciais para que as medidas preventivas e terapêuticas direcionadas para a infecção por MRSA sejam utilizadas de maneira mais eficaz. A vigilância proporciona informações sobre a disseminação de MRSA, o surgimento de novas cepas em hospitais e comunidades, o perfil de resistência a antibióticos e virulência das cepas, e os fatores de risco associados à infecção. Esses dados ajudam os clínicos a oferecer tratamento empírico apropriado das infecções que circulam em sua região, com melhores resultados para os pacientes.

Conquanto as informações sobre epidemiologia do MRSA na América Latina venham avolumando-se, ainda existem lacunas significativas nos dados disponíveis, especialmente em áreas locais em que são poucos os recursos disponíveis para a caracterização e descrição das cepas de MRSA. Neste artigo, descrevemos o que se sabe atualmente sobre a epidemiologia do MRSA associado ao hospital e à comunidade, e oferecemos recomendações para o futuro desenvolvimento de sistemas de vigilância, com vistas ao fornecimento de dados consistentes nos níveis regional, nacional e local.

Palavras-chave: MRSA epidemiologia, vigilância, América Latina, resistência.

INTRODUÇÃO

A epidemiologia do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) está em constante mudança, e tanto os clones circulantes como seus perfis de resistência a antibióticos variam consideravelmente, dependendo da região e do país.^{1,2} Sabe-se que o tratamento empírico apropriado das infecções, com base no conhecimento dos patógenos que circulam localmente, gera melhores resultados para os pacientes.^{3,4} Assim, as informações epidemiológicas reunidas por meio de uma vigilância contínua são essenciais para auxiliar os clínicos e as comissões de controle de infecções em seus esforços de prevenção e tratamento das infecções.

Os Estados Unidos e a Europa já contam com uma vigilância metódica de MRSA no cenário hospitalar organizada desde o final dos anos de 1980 e início dos anos 1990. Com a ajuda das medidas de vigilância, essas regiões documentaram um percentual crescente de infecções por MRSA; relatos recentes revelam que mais de 50% dos isolados de *S. aureus* demonstram resistência à meticilina em algumas áreas.⁵⁻⁸ Significativamente,

países com práticas rígidas de controle de infecções, como a Holanda e os países escandinavos, vêm mantendo baixos percentuais de infecção por MRSA, mesmo nos hospitais.

Na América Latina, a percepção dos perigos representados pela crescente resistência antimicrobiana motivou o primeiro congresso da Conferência Pan-Americana sobre Resistência Antimicrobiana, realizado em 1998 em Caraballeda, Venezuela.⁹ Em seguida a esse encontro, foi organizada uma rede de vigilância com o objetivo de monitorar a resistência bacteriana por toda a região, sob a liderança da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). A qualidade dos dados é uma consideração fundamental no desenvolvimento de um sistema de vigilância confiável para MRSA e, individualmente, os centros de vigilância na América Latina são acolhidos na rede com base no atendimento dos níveis apropriados de controle de qualidade, padronização e publicação regular dos dados. Esses laboratórios são auxiliados por laboratórios de referência nacionais e regionais. Diversos outros estudos de vigilância encontram-se em atividade na região, inclusive vários controlados por empresas farmacêuticas,

Autores

Carlos Mejía¹

Jeannete Zurita²

Manuel Guzmán-Blanco³

Representando o Grupo de Trabalho Latino-Americano de Resistência de Gram-positivos

¹Hospital Roosevelt, Cidade de Guatemala, Guatemala.

²Hospital Vozandes, Quito, Equador.

³Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela.

Correspondência para:

Carlos Mejía,
Infectious Diseases
Division, Hospital
Roosevelt, Calz
Roosevelt Z-11 -
Guatemala City,
Guatemala
Telephone: +502-
244401086

Fax: +502-24710341
E-mail: mejia_
villatoro@hotmail.
com

como Bristol Myers Squibb (SENTRY), Wyeth (TEST) e Pfizer (RESISTNET e ZAAPS).

Apesar desses esforços, são limitados os recursos para monitoração da epidemiologia variável do MRSA, e ainda não se tem conhecimento da real natureza e extensão das infecções por MRSA na região. Caracteristicamente, apenas alguns hospitais de grande porte, contando com instalações para a realização de vigilância microbiológica, são capazes de contribuir com dados. Por outro lado, grande parte da população é atendida por pequenos centros de saúde comunitários carentes de recursos para a coleta dessa informação. Há necessidade de programas coordenados e de grande abrangência que forneçam regularmente relatórios de vigilância, para auxiliarem clínicos e comissões de controle de infecções a enfrentarem os desafios do tratamento e da prevenção de infecções causadas por MRSA. Apenas pela ênfase na coleta de dados de qualidade em nível local será possível tomar decisões clínicas mais adequadas.

VIGILÂNCIA DA RESISTÊNCIA DE S. AUREUS

Na saúde pública, o objetivo geral da vigilância é fornecer informações que levem à redução da morbidade e mortalidade, e melhorar as condições de saúde. Esse objetivo é alcançado por meio de coleta, análise, interpretação e disseminação constantes e sistemáticas de dados concernentes a um evento ligado à saúde pública. Um sistema de vigilância para MRSA poderia variar desde um sistema simples, em que dados são coletados apenas de um hospital, até um complexo sistema eletrônico que recebe e integra dados provenientes de várias fontes.¹⁰ Independentemente da forma de coleta dos dados, o sucesso da vigilância padronizada em países e regiões dependerá do diagnóstico correto de MRSA e da identificação de padrões específicos de resistência antimicrobiana. As instalações dedicadas devem utilizar padrões de qualidade apropriados para que esses objetivos sejam devidamente concretizados, pois as decisões e recomendações para tratamento podem basear-se diretamente nos resultados laboratoriais.

A vigilância das infecções por MRSA é importante, tanto no cenário hospitalar como na comunidade, por causa do perfil epidemiológico continuamente variável do MRSA. Embora, tradicionalmente, MRSA fosse um patógeno nosocomial que infectava aqueles pacientes com fatores de risco conhecidos,¹¹ o surgimento de casos na comunidade levou à classificação de cepas de MRSA como associadas ao hospital (HA-MRSA) ou à comunidade (CA-MRSA).^{1,12-15} MRSA associado ao hospital e MRSA associado à comunidade têm características epidemiológicas, clínicas, terapêuticas, microbiológicas e genéticas diferentes,¹⁶ e esse fato tem claras implicações no tratamento clínico desses microrganismos.

Um fator complicador na interpretação dos dados epidemiológicos tem origem no uso de diferentes termos para

descrever MRSA que surge nos cenários hospitalar e comunitário. Por vezes, “MRSA adquirido no hospital” e “MRSA adquirido na comunidade” têm sido utilizados como sinônimos para os termos HA-MRSA e CA-MRSA. Mas algumas infecções adquiridas em hospitais podem ser derivadas de cepas CA-MRSA, e infecções adquiridas na comunidade podem trazer em seu bojo fatores de risco associados aos serviços de saúde.¹⁷ Orientações de especialistas recentemente publicadas propõem que os termos MRSA “adquirido no hospital” e MRSA “adquirido na comunidade” devam ser utilizados em relação ao local de exposição ao MRSA, enquanto que cepas de MRSA específicas devem ser definidas como HA-MRSA ou CA-MRSA, dependendo de suas características microbiológicas e genéticas.¹⁸

MRSA NOS HOSPITAIS NA AMÉRICA LATINA

Em muitos países, MRSA transformou-se em patógeno nosocomial endêmico. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos informa que, atualmente, as infecções por MRSA representam 63% das infecções estafilocócicas nos EUA; em 1974, eram apenas 2%, e 22% em 1995.¹⁹ No estudo *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial* (T.E.S.T.) (Estudo de Avaliação e Vigilância de Tigeciclina), no qual foram coletados dados de 33 centros em 11 países latino-americanos (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Guatemala, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Porto Rico e Venezuela), a prevalência geral de MRSA (inclusive cepas HA-MRSA e CA-MRSA) entre isolados de *S. aureus* foi de 48,3% em 2004-2007.²⁰ O Programa SENTRY de Vigilância Antimicrobiana na América Latina revelou um aumento na prevalência de MRSA entre infecções estafilocócicas em centros clínicos de 33,8% em 1997 para 40,2% em 2006,²¹ embora esses dados tenham sido fortemente influenciados por países específicos: 41% das cepas de MRSA coletadas foram provenientes do Brasil. Vários outros estudos descrevem a prevalência de MRSA nosocomial em países latino-americanos, e esses dados apontam para diferenças no padrão de resistência, dependendo da região (veja Tabela 1²²⁻³⁵). Em estudo recentemente publicado, foi constatado que a prevalência de MRSA entre isolados de *S. aureus* de hospitais terciários na Colômbia, Equador, Peru e Venezuela era 45%, 28%, 62% e 26%, respectivamente.³⁶

Hospitalização, institucionalização, cirurgia, hemodiálise e contato com uma pessoa com infecção por MRSA são, todos, fatores de risco conhecidos para exposição a MRSA.^{1,16} Infecções por MRSA foram originalmente comunicadas em hospitais com níveis elevados de uso de oxacilina ou metilicina; atualmente, MRSA nosocomial tende a ser resistente à polifarmácia. Tipicamente, MRSA adquirido no hospital é definido por uma infecção por MRSA que ocorre mais de 48 horas após a exposição nosocomial,¹⁶ embora a designação precisa de uma linhagem infecciosa apenas possa ser obtida com a ajuda de testes diagnósticos.

Tabela 1. Prevalência de MRSA adquirido no hospital em países da América Latina²²⁻³⁵

Prevalência de MRSA em isolados nosocomiais de <i>S. aureus</i> (%)			
País	Estudos internacionais		Estudos regionais
	PAHO 2004 ²²	PAAID 2006 ²³	
Argentina	42% (n = 5.851)	51%	2005: 57% (n = 235) ²⁴
Bolívia	36% (n = 1.167)	55%	—
Brasil	—	54%	1997-1999: 93% (neonatos) ²⁵ 2000-2001: 39,20% ²⁶ 2003: 64,7% (todas as enfermarias); 86,1% (ICU) ²⁷ 2003: 64% ²⁸
Chile	80% (n = 246)	29%	2004-2005: 53-58% ²⁹ 2006: 33% ³⁰
Colômbia	47% (n = 4.214)	—	2001: 38% 2002: 46% 2003: 45% 2004: 45% 2005: 38% 2006: 34% ³¹
Costa Rica	58% (n = 674)	—	—
Cuba	6% (n = 80)	—	—
Equador	25% (n = 1.363)	25%	—
Guatemala	64% (n = 1.483)	—	—
Honduras	12% (n = 393)	—	—
México	52% (n = 497)	32%	2008: estudo TEST, prevalência de MRSA de 48% ³²
Nicarágua	20% (n = 296)	—	—
Panamá	—	28%	—
Paraguai	44% (n = 980)	30%	—
Peru	80% (n = 1.407)	—	2002: 85% ³³ 2003-2007: 73,5% ³⁴
Uruguai	59% (n = 1.431)	24%	—
Venezuela	25% (n = 2.114)	27%	2005: 36,4% ³⁵

MRSA NA COMUNIDADE NA AMÉRICA LATINA

O primeiro relato de MRSA adquirido em uma comunidade na América Latina teve origem no Uruguai, em 2001. Galiana *et al.* informaram infecções em quatro crianças sem fatores de risco tradicionais para infecção por MRSA nosocomial.³⁷ Ribeiro *et al.* também publicaram um dos primeiros relatos de CA-MRSA, onde descreveram três linhagens isoladas de pacientes com artrite séptica ou infecções da pele e tecido mole (IPTMs) entre 2002 e 2003.³⁸

Um artigo que descreveu um grande surto de CA-MRSA em Montevideu, Uruguai, sugere que CA-MRSA é problema crescente na América Latina. Entre janeiro de 2002 e outubro de 2003, mais de 1.000 pacientes de uma prisão e da comunidade foram afetados por esse surto, resultando em 12 mortes. Ressalte-se ainda que o número de casos aumentou

substancialmente ao longo de um período subsequente de 22 meses.³⁹ IPTM foi a infecção mais comum, sendo responsável por mais de 65% dos casos, mas também foram comunicados casos graves de pneumonia que resultaram em quatro mortes.

Desde então, MRSA vem sendo identificado como causa de infecções adquiridas na comunidade por toda a América Latina, embora os dados publicados se limitem a apenas alguns países, e a certos locais nesses países (Tabela 2^{24,31,33,35,40-44}). O percentual de infecções por MRSA causadas por cepas CA-MRSA difere, dependendo da região. Em um estudo recente foi constatado que 74% dos isolados de MRSA no Equador eram causados por clones com características genotípicas de CA-MRSA, enquanto no Peru não foram observadas cepas CA-MRSA entre isolados de MRSA.³⁶ A vigilância de infecções por MRSA na comunidade, não importa se

Tabela 2. Prevalência de MRSA adquirido na comunidade em países latino-americanos^{24,31,33,35,40-44}

País	Ano do estudo	Prevalência*	Natureza da infecção (se descrito)	Referência
Peru	2002	27%	—	33
Colômbia	2006	—	2 casos de IPTM causados por cepas CA-MRSA	40
	2001-2006	Aumento de 1% para 5,4%	—	31
Venezuela	2005	12,4%	—	35
	2002-2003	16,7%	IPTM	41
Chile	2006-2007	N/A	5 casos: 4 com IPTM, 1 com IPTM e pneumonia	42
Argentina	2005	13% (em adultos) 33% (pediátrica)	IPTM (90%) Ossos e articulações (5%) Trato respiratório (5%)	24
	2005-2006	N/A	Bacteremia (4/33 pacientes, todos com menos de 12 anos) IPTM (todos com mais de 12 anos)	43
	2006-2007	62% (pediátrica)	IPTM (62%) Infecções invasivas (38%)	44

*Prevalência de MRSA adquirido na comunidade entre isolados de *S. aureus* adquiridos na comunidade.

do tipo invasivo ou IPTMs, é importante não só ao nível de grandes hospitais, mas também nos pequenos hospitais da comunidade e nas clínicas ambulatoriais.

S. AUREUS COM REDUÇÃO DA SENSIBILIDADE À VANCOMICINA

Vancomicina e outros antibióticos glicopeptídicos, como teicoplanina, são utilizados habitualmente no tratamento de infecções por MRSA. Mas relatos de estafilococos com sensibilidade reduzida à vancomicina começaram a surgir em todo o mundo,⁴⁵ inclusive na América Latina.^{46,47} O CDC define *S. aureus* como tendo sensibilidade reduzida à vancomicina quando a concentração inibitória mínima (CIM) é igual ou maior que 4 µg/mL (sensibilidade intermediária, 4-8 µg/mL, resistência ≥ 16 µg/mL).⁴⁸⁻⁵⁰ Apesar dessa definição, artigos recentes indicam que pacientes infectados com cepas de MRSA com CIM > 1 µg/mL têm má resposta às doses de vancomicina habitualmente prescritas.⁵¹

As primeiras descrições de infecções por *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina ocorreram em pacientes com infecções prévias por MRSA e exposição a vários e prolongados esquemas de vancomicina.^{45,52} O primeiro relato de MRSA com sensibilidade reduzida à vancomicina na América Latina ocorreu no Brasil em 2001.⁴⁶ Oliveira *et al.* examina-

ram 140 isolados nosocomiais de MRSA, tendo detectado cinco com CIM de vancomicina de 8 µg/mL, demonstrando sensibilidade reduzida. Nos pacientes com infecções causadas por essas cepas de MRSA, quatro pacientes tinham sido tratados com vancomicina durante mais de 30 dias, embora um paciente tivesse recebido apenas um curso de 7 dias. Foram também identificados na comunidade isolados com sensibilidade reduzida à vancomicina.^{46,47} Mas, aparentemente, as cepas de MRSA com sensibilidade reduzida à vancomicina não estão aumentando na região. Em um relatório do Programa SENTRY de Vigilância Antimicrobiana abrangendo 10 anos (1997-2006) e revelando aumento da resistência à maioria dos antibióticos por toda a América Latina, o percentual de MRSA com CIM de vancomicina ≥ 1 µg/mL diminuiu de 96,6% em 1999-2001 para 92,3% em 2002-2006.²¹ Apesar dessa aparente tendência de reversão, a importância potencial dessas linhagens exige que ainda sejam incluídas em futuros programas de vigilância.

S. AUREUS COM RESISTÊNCIA INDUZÍVEL POR MLSB

Antibióticos pertencentes à família dos macrolídeos-lincosamidas-estreptogramina B (MLS_B) são de uso comum no tratamento de infecções estafilocócicas, inclusive por *S.*

aureus.⁵³ Habitualmente, as cepas CA-MRSA são sensíveis à clindamicina, um antibiótico do grupo das lincosamidas com fácil penetração na pele, tornando esse agente particularmente útil no tratamento de IPTMs.

A clindamicina mata as bactérias pela inibição da translocação ribossômica, tendo atividade mesmo em presença de elevadas concentrações bacterianas no local da infecção.^{54,55} Mas surgiram linhagens de MRSA contendo uma modificação no alvo ribossômico, conferindo resistência induzível por MLS_B à clindamicina. Na presença de baixos níveis de eritromicina, ocorre indução de resistência à clindamicina, podendo resultar em insucesso terapêutico.

A prevalência de resistência induzível por MLS_B entre cepas de MRSA não foi ainda amplamente descrita. Em um estudo realizado no Brasil foi demonstrado que 11,3% dos isolados de *S. aureus* possuíam esse fenótipo,⁵⁶ enquanto em um estudo na Turquia 24,4% dos isolados de MRSA testaram positivos para resistência induzível por MLS_B .⁵⁷

As técnicas de vigilância que utilizam métodos de sensibilidade rotineiros estão sujeitas a deixar passar clones com resistência induzível à clindamicina, mas atualmente existe um teste de difusão em disco duplo que utiliza discos de clindamicina e eritromicina bastante próximos, permitindo a observação desse fenótipo.^{53,58} Em situações de vigilância, os resultados dos testes de difusão em disco duplo devem ser rapidamente divulgados, para que os clínicos passem a evitar o uso de clindamicina nesses pacientes.

VIGILÂNCIA MOLECULAR DE MRSA

As técnicas moleculares, por exemplo, PCR, sequenciamento de DNA e hibridização, oferecem a possibilidade de coleta de um novo nível de detalhes na vigilância de MRSA. Exemplificando, a vigilância molecular nos proporciona um meio de diferenciar HA-MRSA de CA-MRSA, permitindo a descrição de variantes genéticas com relação a síndromes clínicas. Esses achados podem orientar a implementação de medidas preventivas e terapêuticas, melhoram o tratamento dos pacientes e reduzem o impacto das infecções por MRSA, tanto na comunidade como no hospital. Espera-se que a rápida detecção de MRSA com o uso de técnicas moleculares, como PCR em tempo real, venha a exercer impacto clínico significativo nos resultados para os pacientes e nos custos decorrentes do isolamento e tratamento.

As técnicas moleculares são fundamentais para um sistema de vigilância bem-sucedido, especialmente nas instituições de referência, e sua introdução em laboratórios regionais proporcionaria oportunidades para uma identificação rápida e confiável de isolados de MRSA em nível local. Mas essas técnicas também dependem de recursos consideráveis, inclusive instrumentos muito caros e técnicos habilitados. Consequentemente, o uso de abordagens moleculares fica limitado em alguns países latino-americanos, especialmente nas regiões menos desenvolvidas, onde os recursos são limitados.

RECOMENDAÇÕES PARA VIGILÂNCIA LOCAL, NACIONAL E REGIONAL DE MRSA

Na América Latina, a vigilância de MRSA realizada por Programas de Infecções Emergentes ou por Programas de Infecções Hospitalares devem ter dois objetivos principais:

- 1) Monitorar e comunicar a incidência e as características epidemiológicas de infecções por MRSA adquiridas no hospital e na comunidade.
- 2) Avaliar e comunicar os padrões epidemiológicos moleculares de HA-MRSA e CA-MRSA.

A implementação de um sistema de vigilância consistente depende do uso de monitoração apropriada e da comunicação dos resultados. Isolados podem ser obtidos de pacientes em tratamento clínico de rotina para infecções suspeitadas, ou de uma estratégia de triagem mais ampla, que monitore a colonização assintomática por meio da vigilância ativa.⁵⁹ Os dados microbiológicos obtidos junto a pacientes em tratamento clínico de rotina podem ser utilizados na avaliação da incidência da infecção em certas populações, do impacto clínico da infecção e do sucesso das estratégias de prevenção. Programas de vigilância ativa podem ser utilizados na detecção precoce e monitoração de MRSA em populações de pacientes de alto risco.⁶⁰ As narinas são uma fonte confiável para obtenção de culturas para identificação de MRSA.⁶⁰

A monitoração bem-sucedida de MRSA depende de uma coleta de dados ampla e acurada. Nesse tocante, procedimentos consistentes de controle de qualidade são de extrema importância, havendo necessidade de laboratórios de referência para a obtenção de resultados definitivos. Testes de sensibilidade devem ser incorporados aos sistemas de vigilância, inclusive determinação de CIM para vancomicina e detecção de resistência induzível à clindamicina. Métodos rápidos de detecção para MRSA (p. ex., ágar cromogênico e testes baseados em PCR em tempo real) podem reduzir em 2-3 dias o tempo de espera até um diagnóstico positivo. Podem ser utilizados *softwares* automatizados, como WHO-NET, para maior eficiência na coleta de dados e nas análises.

Os procedimentos de comunicação apropriados consistem de atualizações regulares da vigilância por meio de publicações locais, regionais e nacionais, juntamente com sistemas de alerta para informação de clínicos, farmacêuticos e diretores de hospitais sobre surtos locais em suas regiões. Nesse particular, são importantes as atualizações via internet, inclusive de dados clínicos e informações demográficas, por serem procedimentos rápidos e de grande alcance. Nos hospitais, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) recomenda a preparação de relatórios de sensibilidade antimicrobiana que sejam específicos para a instituição, e fornece recomendações sobre o modo de preparar esses relatórios e as informações-chave que devem ser relatadas.⁶¹ Os relatórios devem ser rotineiramente monitorados, na busca de evidências de surgimento de padrões de resistência.⁵⁹

Além da disseminação local das informações de vigilância, é vital a comunicação entre redes de vigilância na América Latina, para que as informações sejam rapidamente divulgadas por toda a região.

Um aspecto importante para o êxito no desenvolvimento de sistemas de vigilância é o treinamento apropriado do pessoal, desde microbiólogos envolvidos na monitoração de MRSA até clínicos responsáveis pelo tratamento dos pacientes. As comissões de controle de infecções devem ter a responsabilidade de garantir o uso de técnicas de monitoramento apropriadas para o cenário local; devem, também, transmitir informações atualizadas, para que os clínicos tomem conhecimento da evolução epidemiológica em sua região.

Resumindo, a vigilância é instrumento importante, que ajuda na implementação de diferentes medidas preventivas e terapêuticas para o combate de infecções por MRSA na comunidade e nos hospitais. Com a posse de informações de vigilância precisas, os clínicos na América Latina poderão ser capazes de efetuar tratamentos antibióticos apropriados para infecções por MRSA, com sua atenção voltada para perfis prováveis de resistência a antibióticos e para as características das linhagens associadas à comunidade e ao ambiente nosocomial em sua região.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

- Sistemas de vigilância para monitoração da disseminação e divergência de cepas de MRSA são essenciais, para que sejam aplicadas satisfatoriamente as medidas preventivas e terapêuticas direcionadas para a infecção por MRSA.
- Uma vigilância consistente exige uma coleta de dados ampla e acurada, inclusive dados provenientes de isolados clínicos e de programas de vigilância ativa.
- A comunicação de informações de vigilância deve consistir de relatórios de sensibilidade antimicrobiana provenientes de hospitais individuais, publicações de resumos regionais e nacionais, e de sistemas de alerta precoce para informação de surtos locais.
- A comunicação entre redes de vigilância é importante, pois facilita a divulgação de informações pela região.
- As comissões de controle de infecções devem supervisionar o uso de técnicas de monitoração apropriadas, além de proporcionar estruturas para educação do pessoal da saúde sobre a epidemiologia local das infecções.

AGRADECIMENTOS

Apoio financeiro

Pfizer Inc., Nova Iorque, EUA, financiou os congressos do Grupo de Trabalho Latino-Americano para Resistência de Gram-Positivos. Pfizer Inc. não teve envolvimento na coleta, na análise e na interpretação dos dados, na redação dos manuscritos ou na decisão em apresentar os artigos para publicação.

Preparação do manuscrito

O apoio oferecido por Choice Pharma (Hitchin, Inglaterra), com financiamento de Pfizer Inc., consistiu na formatação do manuscrito e em ajuda para redação do documento.

CONFLITOS DE INTERESSE

C. Mejía: membro do Conselho Consultivo para Pfizer e Abbott; consultor para Pfizer; recebeu bolsas de pesquisa de Tibotec para pesquisa de HIV, de Avexa para estudos no tratamento de HIV e de Merck pela participação no estudo SMART.

J. Zurita: membro do Conselho Consultivo e consultor para Pfizer; recebeu bolsa de pesquisa de Wyeth.

M. Guzmán-Blanco: membro do Conselho Consultivo para Pfizer, Merck e BD; consultor para Pfizer, Wyeth e Janssen; recebeu bolsas de pesquisa de Wyeth e Merck.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. Leibovici L, Shraga I, Drucker M *et al.* The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998; 244(5):379-86.
4. Kollef MH. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(Suppl 4):S131-8.
5. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC *et al.* Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(3):389-91.
6. 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.
7. ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007. (http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf) Accessed 18 October 2009.
8. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in German intensive care units during 2000-2003: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(2):146-54.

9. Pan American Conference on Antimicrobial Resistance in the Americas. *Epidemiol Bull.* 1999; 20(2):6-7.
10. CDC. MMWR Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems: Recommendations from the Guidelines Working Group July 27, 2001. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>) Accessed October 2009.
11. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K *et al.* Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003; 290(22):2976-84.
12. Turnidge JD, Bell JM. Methicillin-resistant Staphylococcal aureus evolution in Australia over 35 years. *Microb Drug Resist.* 2000; 6(3):223-9.
13. Gorwitz RJ. Understanding the success of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing epidemic disease in the community. *J Infect Dis.* 2008; 197(2):179-82.
14. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D *et al.* Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med.* 2007; 13(12):1510-4.
15. Mulvey MR, MacDougall L, Cholin B *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(6):844-50.
16. David MZ, Glikman D, Crawford SE *et al.* What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis.* 2008; 197(9):1235-43.
17. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(5):275-86.
18. Flynn N, Cohen SH. The continuing saga of MRSA. *J Infect Dis.* 2008; 197(9):1217-9.
19. CDC. MRSA in healthcare settings. Department of Health and Human Services 2007. (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_MRSA_spotlight_2006.html) Accessed 10 November 2009.
20. Rossi F, Garcia P, Ronzon B *et al.* Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycolyline tigecycline and of other antibiotics. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(5):405-15.
21. Picao R, Sader H, Jones R *et al.* Analysis of resistance and vancomycin "reverse creep" in Latin American *Staphylococcus aureus*: ten-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2006). *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14:S173.
22. Pan American Health Organisation. Annual report of the Monitoring/Surveillance Network for Resistance to Antibiotics, 2004. (<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/amr-2004.htm>) Accessed 22 November 2009.
23. Pan-American Association of Infectious Diseases. Results of the 7th Survey of the Comitê de Resistência in Antimicrobials of API. *Rev Panam de Infect.* 2006; 8:48-51.
24. Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. Emergence and Dissemination of a Community-Associated Methicillin-Resistant Panton-Valentine Leucocidin-Positive *Staphylococcus aureus* Clone Sharing the Sequence Type 5 Lineage with the Most Prevalent Nosocomial Clone in the Same Region of Argentina. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(5):1826-31.
25. Loureiro MM, Graces B, Quadra M *et al.* Study of multidrug resistant microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro city, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2002; 33:73-8.
26. Ribas RM, Freitas C, Gontijo Filho PP. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors and resistant phenotypes in the Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(3):351-4.
27. Melo DO, Sasaki M, Grinbaum RS. Vancomycin use in a hospital with high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(1):53-6.
28. Lisboa T, Faria M, Hoher J *et al.* The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in the State of Rio Grande do Sul. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; 19(4):414-20.
29. Ruiz CM, Guerrero PJ, Romero PC. Etiology of ventilator-associated pneumonia in a university hospital. Association with comorbidity, previous use of antibiotics and mortality. *Rev Chilena Infectol.* 2007; 24:131-6.
30. Otth RL, Wilson SM, Bustamante HN *et al.* Antimicrobial susceptibility and resistance patterns of *Staphylococcus aureus* isolated from patients and carriers in Valdivia city, Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2008; 25:175-8.
31. Buitrago G, Cortes JA, Castillo JS *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Community-acquired phenotype spread in hospitals in Bogota, Colombia. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14:S411.
32. Ponce de Leon A, Amabile-Cuevas CF, Benitez A. *In vitro* activity of tigecycline and other antimicrobial drugs against selected pathogens isolated in Mexico. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14:S611.
33. Seas C, Hernandez K, Ramos R *et al.* Oxacillin-resistant and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(2):198-200.
34. Cuellar LE, Fernandez-Maldonado E, Rosenthal VD *et al.* Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica.* 2008; 24(1):16-24.
35. Pfizer Venezuela S.A. Venezuelan program of surveillance of bacterial resistance to antibiotics; 1998-2006. (<http://www.provenra.org>) Accessed 17 May 2010.
36. Reyes J, Rincon S, Diaz L *et al.* Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(12):1861-7.
37. Galiana VA. Infecciones por *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74:26-9.
38. 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.
39. Ma XX, Galiana A, Pedreira W *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(6):973-6.
40. Alvarez CA, Barrientes OJ, Leal AL *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(12):2000-1.
41. Guzmán-Lista MDC, Lozada-Oca RA. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with nosocomials and community-acquired infections. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2007; 27(1):349-63.
42. Noriega LM, Gonzalez P, Hormazabal JC *et al.* Community acquired infections with methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*: report of five cases. *Rev Med Chil.* 2008; 136(7):885-91.

43. 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.
44. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: multicenter trial. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(5):397-403.
45. 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.
46. Oliveira GA, Dell'Aquila AM, Masiero RL *et al.* Isolation in Brazil of nosocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22(7):443-8.
47. Palazzo IC, Araujo ML, Darini AL. First report of vancomycin-resistant *staphylococci* isolated from healthy carriers in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(1):179-85.
48. Hageman JC, Patel J, Carey RC *et al.* Investigation and control of vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: A Guide for Health Departments and Infection Control Personnel. 2006. (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/visa_vrsa_guide.pdf) Accessed 10 November 2009.
49. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement (M100-S19). 2009. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. (<http://www.clsi.org/source/orders/free/m100-s19.pdf>) Accessed 23 November 2009.
50. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(9):1208-15.
51. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J *et al.* Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(6):2398-402.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. van der Heijden IM, Sinto S, Oplustil SC, Mendes C. Occurrence of MLS resistance in staphylococcal and streptococcal clinical isolates. Abstract A-86. Presented at the 101st General Meeting of the American Society for Microbiology. Washington, DC, 2001.
57. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S *et al.* Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in *staphylococci*. *J Med Microbiol.* 2007; 56(Pt 3):342-5.
58. Lewis JS, 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis.* 2005; 40(2):280-5.
59. 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.
60. 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.
61. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline-Third Edition (M39-A3) Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2009.