

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**COLONIZAÇÃO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
METICILINA-RESISTENTE (MRSA) E SEUS FATORES  
ASSOCIADOS, EM PACIENTES CLÍNICOS ADMITIDOS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

HELENA BARRETO DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner

Co-Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, setembro de 2009

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**TESE DE DOUTORADO**

**COLONIZAÇÃO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
METICILINA-RESISTENTE (MRSA) E SEUS FATORES  
ASSOCIADOS, EM PACIENTES CLÍNICOS ADMITIDOS NO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

HELENA BARRETO DOS SANTOS

**Orientador: Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.  
2009

**S237c** Santos, Helena Barreto dos

Colonização por staphylococcus aureus meticilina-resistente (MRSA) e seus fatores associados, em pacientes clínicos admitidos no Hospital De Clínicas de Porto Alegre / Helena Barreto dos Santos ; orient. Mário Bernardes Wagner ; co-orient. Ricardo de Souza Kuchenbecker. – 2009.

159 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1 Staphylococcus aureus resistente à meticilina 2. Fatores de risco 3. Infecção hospitalar 4. Epidemiologia 5. Modelos matemáticos I. Wagner, Mário Bernardes II. Kuchenbecker, Ricardo de Souza III. Título.

NLM: WC 250

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**BANCA EXAMINADORA – defesa preliminar**

**Prof. Dr. Jair Ferreira**  
**Departamento de Medicina Social**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein**  
**Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Prof. Dr. Álvaro Vigo**  
**Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**BANCA EXAMINADORA – defesa final**

**Prof. Dr. Antonio Carlos Campos Pignatari**  
**Departamento de Medicina**  
**Universidade Federal de São Paulo**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lúcia Campos Pellanda**  
**Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Fundação Universitária de**  
**Cardiologia**

**Prof. Dr. Jair Ferreira**  
**Departamento de Medicina Social**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner**  
**(Orientador)**  
**Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Minha mãe achava estudo  
a coisa mais fina do mundo.

Não é.

A coisa mais fina do mundo é o sentimento.

*Adélia Prado*

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Álvaro e Terezinha*

## **AGRADECIMENTOS**

*À equipe de profissionais e estagiários da Comissão de Controle de Infecção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela atenção dedicada na elaboração do projeto e pelo comprometimento com sua realização*

*Aos secretários das unidades de internação, pela ajuda durante o trabalho de campo*

*À Denise, pela sua dedicação realizando os testes microbiológicos*

*Às amigas Suzi pelas sugestões, Daniela, pela revisão do inglês, e*

*Vânia pela ajuda na estatística*

*Aos Professores Marc Bonten e Martin Bootsma, pelo acolhimento e orientação na Utrecht Universiteit*

*Ao Professor Mário Wagner, que foi um orientador dedicado e afetuoso*

*À minha irmã Patrícia, pela revisão do texto*

*Ao Ricardo, que me incentivou a iniciar o doutorado, e permaneceu sempre presente, como orientador e amigo*

*imprescindível*

*Ao Sílvio, por me permitir a coisa mais fina do mundo*



## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	9
Resumo.....	11
Abstract.....	13
1. APRESENTAÇÃO.....	15
2. INTRODUÇÃO.....	16
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1. Descrição da bactéria.....	20
3.2. Resistência do Staphylococcus aureus aos antimicrobianos.....	21
3.3. Colonização pelo Staphylococcus aureus.....	22
3.4. O paciente colonizado pelo Staphylococcus aureus resistente à meticilina.....	25
3.5. A disseminação do Staphylococcus aureus resistente à meticilina dentro de hospitais e serviços de saúde.....	27
3.6. Risco de infecção em pacientes colonizados pelo Staphylococcus aureus resistente à meticilina.....	31
3.7. Prevalência de colonização e infecção pelo MRSA.....	33
3.8. Morbidade e mortalidade da infecção pelo MRSA.....	38
3.9. O controle do MRSA nos serviços de saúde.....	39
3.10. Modelos matemáticos aplicados ao controle de infecção nos hospitais.....	42
3.11. Conclusão.....	44
4. OBJETIVOS.....	45

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
6. ARTIGO 1- Prevalence and acquisition of MRSA amongst patients admitted in a tertiary-care hospital in Brazil.....	62
7. ARTIGO 2- Detrimental effects of patient isolation in controlling MRSA due to an increased workload.....	80
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
9. ANEXOS.....	110
a - Projeto de Pesquisa.....	111
b - Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa.....	130
c- Formulários.....	131
d - Logística do trabalho de campo.....	137
e - Projeto para “Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior”.....	142

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina de origem comunitária

CCS: *Charlson Comorbidity Score*

CDC: *Center for Diseases Control*

CI: *Confidence interval*

CP: *colonisation pressure*

DM: Diabetes melito

ER: *emergency room*

HAI: *hospital acquired infection*

HA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina de origem hospitalar

HCW: *health care worker*

HIV: *human immunodeficiency virus*

HR: *hazard ratio*

IAAS: infecções associadas à assistência à saúde

IC: Intervalo de Confiança

ICU: *Intensive Care Unit*

LOS: *length of stay*

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

NHSN: *National Healthcare Safety Network*

OR: *odds ratio*

PR: *prevalence ratio*

PVL: leucocidina Panton-Valentine

RC: Razão de Chances

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VRE: *vancomycin-resistant enterococcus*

## RESUMO

**Contexto:** As infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina têm consequências graves aos pacientes e aos serviços de saúde. As medidas gerais de controle de infecção são fundamentais para conter a disseminação desta bactéria, mas não são sempre suficientes, e estratégias mais agressivas são empregadas muitas vezes para obter-se uma diminuição das taxas. Os estudos publicados para a avaliação da efetividade das medidas têm recebido críticas pela sua qualidade, e ainda não há consenso sobre o assunto.

**Objetivos:** Quantificar a prevalência de pacientes colonizados pelo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina admitidos em um hospital terciário universitário, avaliar aspectos associados à transmissão da bactéria e estimar, através de modelo matemático, o efeito de medidas de isolamento de pacientes com *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina na aquisição de colonização.

**Métodos:** Um estudo de coorte prospectivo, com pacientes clínicos admitidos no hospital selecionados aleatoriamente na sua admissão. Os pacientes foram entrevistados na admissão e a cada semana e houve coleta de swab nasal para identificação de colonização pelo MRSA na admissão e a cada semana de internação. Os fatores de risco associados com a presença de colonização na admissão e sua aquisição durante a hospitalização foram investigados. Construiu-se um modelo determinístico de aquisição de MRSA considerando-se o impacto da prevalência de colonização basal pelo MRSA, a adesão a higienização das mãos e o uso de isolamento na carga de trabalhos de enfermeiros e nas taxas de infecção pelo MRSA.

**Resultados:** Foram selecionados 301 pacientes adultos e 189 pediátricos. A prevalência de MRSA na admissão foi de 5,3% (IC 95%: 3,1% a 8,5%) na população adulta, e 1,6% (IC95%: 0,3% a 4,6%) entre as crianças. A análise multivariável identificou os

seguintes fatores de risco associados com a colonização em adultos na admissão: idade acima de 60 anos (RP = 2,9, IC 95%: 1,1 a 7,6), e internação no ano anterior (RP = 5,4, IC 95%: 1,3 a 23,4). A análise da incidência foi realizada em 285 pacientes que não eram portadores de MRSA na admissão, e que tiveram uma segunda amostra coletada. Entre estes, 9,5% (IC95%: 8,1 a 11,1) adquiriram colonização ou infecção durante a hospitalização. A taxa de colonização foi de 5,5/1.000 pacientes-dia entre os adultos (IC95%: 3,36 a 8,49), e de 1,6/1.000 pacientes-dia entre as crianças (IC95%: 0,33 a 4,61). O risco de aquisição aumentou conforme aumentou o tempo de internação, e este aumento foi estatisticamente significativo. No modelo proposto, se isolamento de pacientes aumenta o volume de trabalho dos trabalhadores da saúde, reduzindo a adesão aos protocolos básicos de prevenção de infecção, a execução das medidas de isolamento podem provocar o aumento da prevalência de MRSA. Entretanto, a aplicação de medidas de isolamento pode ter resultados diferentes dependendo da prevalência inicial MRSA e da carga de trabalho dos trabalhadores. A redução da carga de trabalho é mais custo-efetiva quando implementada para impedir a transição de um estado de baixa endemicidade para de alta.

**Conclusões:** A identificação de portadores nasais de MRSA poderia ajudar a diminuir a pressão de colonização dentro do hospital e reduzir o alto índice de aquisição nesses pacientes. Entretanto, as medidas de controle devem ser cuidadosamente avaliadas num cenário com altas taxas de infecção, pois o grande número de pacientes em isolamento pode comprometer a adesão a higienização de mãos ao aumentar a carga de trabalho dos enfermeiros, tendo efeito contrário ao desejado na prevenção de infecções.

**Descritores:** *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina; infecções hospitalares; fatores de risco; modelos matemáticos; carga de trabalho

## ABSTRACT

**Background:** Infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* have serious consequences for patients and healthcare services. Basic infection control measures are essential to contain the spread of the bacteria, but are not always sufficient, and more aggressive strategies are often employed to obtain a reduction of rates. Studies published to assess the effectiveness of the measures have received criticism for its quality, and there is no consensus if the search and destroy policy is necessary

**Objectives:** To quantify the prevalence of patients colonized by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* admitted in a tertiary university hospital, evaluate factors associated with transmission of the bacteria and to estimate, through a deterministic mathematical model, the effect of isolation measures of patients with the bacteria in the acquisition of colonization.

**Methods:** A prospective cohort with clinical patients randomly selected in their entry to a hospital. Patients were interviewed on admission and weekly, with collection of nasal swab for identification of MRSA colonization at admission and every week of hospitalization. Risk factors associated with the presence of colonization on admission, and associated to its acquisition during hospitalization were investigated. A deterministic model for acquisition of MRSA was built, considering the impact of the baseline prevalence of MRSA colonization, adherence to hand hygiene and use of isolation measures in the workload healthcare workers and on the rates of MRSA infection.

**Results:** We randomly selected 301 adult and 189 pediatric patients. The prevalence of MRSA at admission was 5.3% (95% CI, 3.1% to 8.5%) in adults and 1.6% (95% CI,

0.3% to 4.6%) among children. Multivariate analysis identified the following risk factors associated with colonization of adults at admission: age over 60 years (PR = 2.9, 95% CI 1.1 to 7.6) and hospitalization in the previous year (PR = 5.4, 95% CI 1.3 to 23.4). The analysis of incidence was performed in 285 patients who were not carriers of MRSA on admission, and who had a second sample collected. Of these, 9.5% (95% CI 8.1 to 11.1) acquired colonization or infection during hospitalization. The colonization rate was 5.5 / 1,000 patient-days among adults (IC95%, from 3.36 to 8.49) and 1.6 / 1,000 patient-days among children (95% CI, 0.33 to 4.61). The risk of acquisition increases as the length of stay increases, and this increase is statistically significant. In the proposed model, if isolation of patients increases the workload of health workers, and reduces adherence to the basic protocols for infection prevention, the implementation of isolation can increase the prevalence of MRSA. However, the application of isolation can have different results depending on the initial prevalence of MRSA and the effect on healthcare workers workload. The reduction in workload is more cost-effective when implemented to prevent the transition from a state of low to high endemicity.

**Conclusions:** The identification of nasal carriers of MRSA could help reduce the colonization pressure within the hospital and reduce the high rate of acquisition in these patients, but the measures of control should be carefully evaluated in a setting with high rates of infection, because the great number of patients in isolation can compromise adherence to hand hygiene by increasing the workload of the nurses, and result in the opposite effect in preventing infections.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; prevalence; infection control; workload; deterministic models



## APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Colonização Por *Staphylococcus aureus* Meticilina-Resistente (MRSA) e seus Fatores Associados, em Pacientes Clínicos Admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 22 de setembro de 2009. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

## 2. INTRODUÇÃO

As infecções associadas aos cuidados à saúde vêm sendo descritas desde a Antiguidade (SELWYN, 1991). Antes mesmo da descoberta das bactérias, no final do século XIX, suspeitava-se da circulação de algum fator ou elemento dentro dos hospitais que se transmitisse de forma cruzada entre os pacientes. Semmelweiss (NOAKES et al., 2008) e Nightingale (NEUHAUSER, 2003) são os profissionais mais conhecidos, mas no final do século XVIII, na Escócia, Alexander Gordon já havia sugerido a natureza contagiosa da febre puerperal (SELWYN, 1991).

As infecções nosocomiais são reconhecidas como um importante problema, pelas consequências graves no desfecho dos pacientes e pelos custos acrescidos na assistência a estes pacientes (YALCIN, 2003, COSGROVE et al., 2003b). Atualmente, prefere-se a denominação “infecções associadas à assistência à saúde” (IAAS), porque ela contempla a possibilidade de ocorrência de surgimento de resistência aos antimicrobianos e a transmissão de micro-organismos entre pacientes e entre estes e os profissionais de saúde em outros locais além dos hospitais: assistência domiciliar, tratamentos ambulatoriais continuados, hospital-dia e centros de reabilitação.

Dentre os micro-organismos causadores destas infecções, o *Staphylococcus aureus* sempre foi, reconhecidamente, o mais importante. Essa bactéria foi descrita por Alexander Ogston, em 1880, que a observou no material purulento de um abscesso na perna de um paciente (NEWSOM, 2008). Até o advento da penicilina, as infecções invasivas pelo *Staphylococcus aureus* chegavam a causar óbito em cerca de 80% dos pacientes (ARCHER, 1998). Mesmo com o aparecimento de outras bactérias importantes no contexto das IAAS, o *Staphylococcus aureus* meticilina resistente

(MRSA) continua sendo a bactéria multirresistente mais frequente na maior parte do mundo (GRUNDMANN et al., 2006)

A capacidade do *Staphylococcus aureus* em colonizar indivíduos de forma assintomática é um fator importante na sua disseminação dentro do ambiente hospitalar, e consideram-se os profissionais de saúde como vetores fundamentais da transmissão cruzada entre os pacientes (HALEY et al., 1982, SHINEFIELD e RUFF, 2009). Além disso, a presença de colonização confere maior risco de desenvolvimento da infecção em sujeitos hospitalizados ou não (DAVIS et al., 2004, KLUYTMANS et al., 1997).

O *Staphylococcus aureus* apresentou rápida emergência de resistência às penicilinas, na mesma década da introdução do medicamento (SHINEFIELD e RUFF, 2009). A possibilidade de tratamento dessas cepas resistentes surgiu em 1960, com o surgimento da meticilina (*celbenin*, na época). Entretanto, o primeiro relato de resistência do *Staphylococcus aureus* a esta droga data de 1961, no ano seguinte ao de sua introdução (JEVONS, 1961). Seguiu-se um período de “estabilidade”, em que a prevalência do *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) manteve baixas taxas nos hospitais, mas, ao final da década de 70, o problema da resistência re-emergiu com intensidade.

A mudança do padrão de resistência da bactéria, causando dificuldade de controle com os antimicrobianos existentes, não é o único fator da disseminação das cepas multirresistentes. A mudança de perfil dos pacientes, que são mais graves, com mais idade, submetidos frequentemente a tratamentos imunossupressivos, e a mudança da assistência prestada nos serviços de saúde, submetendo-se os pacientes a maior número de procedimentos invasivos, com internações em unidades de terapia intensiva (UTI) serviram de impulso para a disseminação de bactérias multirresistentes (SWARTZ, 1994, JARVIS, 2001). No início da década de 80 nos Estados Unidos, o

MRSA já havia causado diversos surtos hospitalares, mas essas infecções ainda estavam restritas aos hospitais universitários com maior número de leitos e responsáveis pelo atendimento de pacientes mais graves (HALEY et al., 1982).

Inicialmente restritas ao ambiente hospitalar, as cepas de MRSA começaram ser identificadas em pacientes recém-admitidos no hospital, com contato prévio a serviços de saúde (CHAMBERS, 2001, GOPAL et al., 2007, WARSHAWSKY et al., 2000). A observação de que pacientes vindos da comunidade podem ser portadores de MRSA tem duas implicações imediatas: na escolha do tratamento empírico dos pacientes que se apresentam com quadros infecciosos suspeitos de serem causados por *Staphylococcus aureus* e nas medidas de controle de infecção, já que pacientes colonizados, não identificados, servem de reservatório para a transmissão da bactéria para outros pacientes (EVEILLARD et al., 2006).

Ao final da década de 90, identificou-se uma nova cepa de MRSA com origem na comunidade (CA-MRSA) em pacientes que apresentavam um perfil epidemiológico diferente do anterior: crianças, atletas e algumas populações de nativos australianos e de norte-americanos; todos previamente saudáveis e sem contato prévio com serviços de saúde (WEBER, 2005). Essa cepa causa principalmente infecções de pele e de mucosas (MORAN et al., 2005), mas pode também causar infecções sistêmicas. Atribui-se a uma citocina tóxica para os leucócitos, presente em algumas cepas do CA-MRSA, chamada de Leucocidina Pantón-Valentine (PVL), a capacidade de causar as lesões necróticas nos pulmões, ocasionando infecções muito graves com alta mortalidade (TRISTAN et al., 2007). Atualmente, há evidência de que as cepas de CA-MRSA, uma vez introduzidas no ambiente hospitalar também tem capacidade de disseminação para outros pacientes hospitalizados (BOYCE, 2008).

Com a evidência de que as taxas de infecção pelo MRSA apresentavam uma

tendência crescente, várias medidas surgiram para seu controle, muitas baseadas em experiências de países que conseguem manter baixas suas taxas de infecção pelo MRSA com uma política rigorosa de controle. Tais medidas apresentaram resultados divergentes (CEPEDA et al., 2005, HARBARTH et al., 2008a, ROBICSEK et al., 2008a) quando testadas em estudos recentes, sendo muitas vezes de difícil aplicação, pelos recursos humanos, laboratoriais e econômicos necessários (DIEKEMA e EDMOND, 2007), e não têm unanimidade entre os pesquisadores da área de controle de infecção (COOKSON, 1997b, TEARE e BARRETT, 1997). Mesmo com as críticas à qualidade das evidências e com a falta de consenso, há várias diretrizes publicadas propondo o uso da busca ativa de pacientes com maior risco de colonização pelo MRSA na admissão ao hospital e o seu isolamento em quartos individuais ou enfermarias específicas (HUMPHREYS, 2007).

Recentemente, a aplicação de modelos matemáticos para o estudo da disseminação e do controle de outras infecções vem sendo descrita para o estudo das IASS, principalmente daquelas causadas pelo MRSA. Estes modelos podem ajudar na compreensão da dinâmica de transmissão destas infecções, e apontar medidas que podem ser utilizadas para o seu controle, inclusive avaliando custo-efetividade destas medidas (BONTEN et al., 2001a, COOPER et al., 2003)

Atualmente, com o surgimento do *Staphylococcus aureus* com resistência total ou intermediária aos glicopeptídeos (HIRAMATSU et al., 2009), aumenta a necessidade de se estabelecerem medidas de controle eficazes, porque as alternativas para seu tratamento ainda são reduzidas. Ainda que estas cepas não tenham atingido prevalência alta nem tenham disseminação global como as de MRSA, a experiência histórica com o *Staphylococcus aureus* demonstra a dificuldade para o controle desta bactéria.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Descrição da bactéria

O *Staphylococcus aureus* é um coco gram-positivo, com presença ubíqua entre os seres humanos, (VAN BELKUM et al., 2009) sendo considerado o patógeno humano de maior sucesso. Pode infectar indivíduos na comunidade e no hospital, causando um grande número de síndromes clínicas (LOWY, 2008), uma vez que consiga invadir uma barreira natural (pele intacta, por exemplo). O *Staphylococcus aureus* causa doença através de dois mecanismos: infecção piogênica, com formação de abscessos locais e metastáticos, ou doença mediada por toxinas (LOWY, 2008).



Figura 1 – Colônias de *Staphylococcus aureus* em meio de cultura

A importância do *Staphylococcus aureus* como patógeno nosocomial é reconhecida desde a sua descoberta em função de sua alta prevalência, da associação da

infecção em dispositivos intravasculares, próteses e feridas operatórias (LOWY, 1998) e também por sua capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos utilizados sucessivamente para seu tratamento (HIRAMATSU et al., 2009): a penicilina, a meticilina e mais recentemente, a vancomicina.

### **3.2. Resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos**

A capacidade de emergência de resistência aos antimicrobianos é universal entre os micro-organismos. O desenvolvimento da resistência nas cepas de *Staphylococcus aureus* foi rápido; a resistência à penicilina foi observada no ano seguinte a sua introdução e atualmente, entre 90-95% das cepas mundiais são resistentes (SAKOULAS e MOELLERING JR RC, 2008). Com a meticilina, uma penicilina semissintética introduzida na década de 60 para o tratamento das cepas resistentes à penicilina, o mesmo ocorreu (JEVONS, 1961). Atualmente, o uso da meticilina foi substituído pelo da oxacilina, mas persistiu o modo de referir-se ao *Staphylococcus aureus* resistente a esta classe de drogas.

A aquisição do gene *mecA*, incorporado a uma estrutura chamada de *staphylococcal chromosome cassette* (SCC), é responsável por conferir a resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina e a todos os antibióticos beta-lactâmicos (LENCASTRE et al., 2007). Este gene foi incorporado repetidamente em cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (ENRIGHT et al., 2002). Antes da introdução da meticilina, já havia cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes, mas a sua disseminação nos hospitais ocorreu após o uso frequente da droga (LENCASTRE et al., 2007). As cepas que emergiram na década de 60 tiveram pouca capacidade de disseminação, mas, a partir da década de 80, a disseminação de diversas

cepas resistentes foi ascendente em todo o mundo (ENRIGHT et al., 2002).

O impacto clínico da resistência à meticilina na virulência do *Staphylococcus aureus* ainda é motivo de debate (GORDON e LOWY, 2008), conforme discutido abaixo. Pode-se atribuir maior gravidade das infecções pelo MRSA a uma maior virulência das cepas, a uma maior gravidade e idade avançada dos pacientes acometidos, ou ao início de tratamento empírico inadequado.

### **3.3. Colonização pelo *Staphylococcus aureus***

Um aspecto importante do *Staphylococcus aureus* é o estabelecimento de uma relação comensal com os seres humanos, com a colonização assintomática de indivíduos. As narinas são o local de colonização mais frequente, mas a orofaringe, as axilas, o períneo, a vagina, o trato digestivo e a pele (principalmente se não intacta) também são colonizados com frequência. A tabela 1 mostra os locais de colonização pelo *Staphylococcus aureus* em humanos (WERTHEIM et al., 2005a).

A respeito da colonização nasal, sabe-se que 20% dos indivíduos são portadores persistentes do *Staphylococcus aureus*, aproximadamente 60% podem ser portadores intermitentes e 20% quase nunca são colonizados pelo *Staphylococcus aureus* (KLUYTMANS et al., 1997). A presença de uma cepa “residente” nas narinas interfere na capacidade de colonização por outra cepa, e esta interferência bacteriana já foi usada como medida para prevenir a colonização nasal por cepas de MRSA, principalmente em recém-nascidos, utilizando-se a inoculação de cepas de *Staphylococcus aureus* não patogênicas (SHINEFIELD e RUFF, 2009). Um estudo que avaliou a mortalidade das bacteremias causadas pelo MRSA observou que pacientes com colonização prévia que se tornavam bacterêmicos apresentavam mortalidade menor do que aqueles que



inicialmente não eram colonizados, sugerido que a colonização poderia conferir imunidade protetora quando há desenvolvimento de infecção (WERTHEIM et al., 2004b).

Tabela 1 - Locais de colonização pelo *Staphylococcus aureus* (WERTHEIM et al., 2005a)

Local	Prevalência de colonização
Narinas	27%
Faringe	10-20%
Pescoço	10%
Axilas	8%
Antebraço	20%
Mãos	27%
Tórax, pele	15%
Abdômen, pele	15%
Períneo	22%
Vagina	5%
Tornozelos	10%

A colonização da orofaringe também tem importância e, em algumas vezes, não é concordante com a colonização nasal (NILSSON e RIPA, 2006). Por exemplo, foi sugerido que em pacientes portadores de CA-MRSA, a orofaringe é mais frequentemente colonizada do que as narinas (GORDON e LOWY, 2008). Um estudo avaliou a colonização da orofaringe em quatro grupos de indivíduos, com exposição prévia diferente a serviços de saúde, e encontrou 12,4% de colonização exclusiva da orofaringe, sendo que o grupo mais jovem e com menor exposição a serviços de saúde foi o que apresentou prevalência maior de colonização exclusiva da orofaringe (MERTZ et al., 2009).

Lesões de pele também são locais de colonização pelo MRSA em pacientes hospitalizados, e a prática de coletar amostras de lesões de pele além das narinas para identificar pacientes portadores de colonização tem sido utilizada para aumentar a sensibilidade do rastreamento (ROHR et al., 2004), mas Wenzel et al. sugerem que somente a amostra nasal é suficiente na investigação de surtos (WENZEL et al., 1998). Nas crianças, a dermatite atópica está associada à colonização de pele pelo *Staphylococcus aureus*, mas a prevalência de resistência à meticilina nestas cepas é pequena (WERTHEIM et al., 2005a).

Ainda que não esclarecidos totalmente, já foram identificados diversos fatores da bactéria e do hospedeiro associados à colonização (VAN BELKUM et al., 2009). Usualmente, o *Staphylococcus aureus* atinge as narinas através das mãos contaminadas no meio ambiente, e fatores da bactéria associados à capacidade em aderir às células do hospedeiro e evadir seu sistema imunológico não são ainda completamente entendidos, mas são a base para manter a colonização pela bactéria (GORDON e LOWY, 2008, WERTHEIM et al., 2005a).

Numerosos fatores de risco do hospedeiro associados à colonização pelo *Staphylococcus aureus* foram descritos. A idade é um determinante importante: crianças têm maior frequência de colonização nasal pelo *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (WERTHEIM et al., 2005a, LAMARO-CARDOSO et al., 2007, DATTA et al., 2008), enquanto que o MRSA é mais prevalente em pessoas com 65 anos de idade ou mais (GRAHAM, III et al., 2006). Entre os idosos, aqueles que vivem em asilos são os que têm maior risco de serem portadores do MRSA (JERNIGAN et al., 2003a, MYLOTTE et al., 2001, MAUDSLEY et al., 2004). Em pacientes hospitalizados, a permanência prolongada (LUCET et al., 2003, RIDENOUR et al., 2006) e a exposição a antimicrobianos (CHENG et al., 2008) também aumentam o risco de colonização pelo

MRSA. O contato com serviços de saúde, principalmente hospitalização, é um fator importante de risco para aquisição de colonização pelo MRSA (EVEILLARD et al., 2002b, FURUNO et al., 2004, FURUNO et al., 2007, JERNIGAN et al., 2003b). Outros fatores importantes relacionados aos pacientes são: presença de lesões de pele, presença de Diabetes mellitus, necessidade de hemodiálise ou diálise peritoneal, uso de drogas intravenosas e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (KLUYTMANS et al., 1997, WERTHEIM et al., 2005a).

A emergência do CA-MRSA incluiu ou modificou alguns fatores de risco para colonização: nos locais onde a prevalência destas cepas é grande, a idade média é menor nas infecções que têm origem na comunidade e a presença de comorbidades não é tão comum (CRUM et al., 2006). A prática de alguns esportes e de atividades físicas que podem causar lesões na pele também está associada com colonização nasal pelo CA-MRSA (KLUYTMANS-VANDENBERGH e KLUYTMANS, 2006).

#### **3.4. O paciente colonizado pelo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**

Seguindo-se à aquisição da colonização pelo MRSA durante a hospitalização, os pacientes podem persistir como portadores por tempo prolongado após a alta hospitalar e, além disso, podem disseminá-lo também na comunidade (EVEILLARD et al., 2002b). Ao reinternar, reintroduzem a bactéria no hospital. Antes da emergência e disseminação das cepas de CA-MRSA, as cepas de MRSA circulando na comunidade eram provenientes desses portadores.

Várias evidências demonstram que a permanência da colonização pode ser longa. Um estudo na Nova Zelândia (ROBERTS et al., 2004) acompanhou pacientes que adquiriram colonização pelo MRSA enquanto hospitalizados. Um ano após a alta,

60% ainda estavam colonizados e, após três anos, 39% ainda tinham cultura de rastreamento positiva. Outro estudo avaliou retrospectivamente a persistência de MRSA em 52 pacientes que adquiriram a bactéria em internação prévia e foram readmitidos os dois aos seguintes (MACKINNON e ALLEN, 2000); em 67% deles, havia persistência de colonização. Na França, pacientes identificados como portadores de MRSA em internações passadas tiveram culturas de rastreamento repetidas no momento de readmissões, e 40% deles eram portadores persistentes do MRSA, sendo que o fator de risco significativamente associado com este estado foi a presença de lesão de pele (SCANVIC et al., 2001). Em média, estes pacientes demoraram 8,5 meses para a negatificação das culturas.

A manutenção do estado de portador pode ser modificada com a descolonização, mas fatores de risco do paciente (lesões de pele, uso de dispositivos protéticos e cateteres, fibrose cística) podem influenciar na resposta à descolonização. Um estudo em pacientes portadores de MRSA que foram submetidos ao tratamento de descolonização demonstrou que após um tempo médio de um ano 10% dos pacientes ainda portavam a bactéria. Estes pacientes apresentavam um maior número de fatores de risco do que os pacientes que negativaram as culturas (MARSCHALL e MUHLEMANN, 2006). Da mesma forma, em outro estudo que acompanhou pacientes durante dois anos, 11% dos pacientes colonizados que tinham fatores de risco permaneceram com culturas positivas, mesmo tendo recebido tratamento para erradicação da colonização (VRIENS et al., 2005).

### **3.5. A disseminação do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina dentro de hospitais e serviços de saúde**

Conforme discutido acima, a colonização de pacientes pelo *Staphylococcus aureus*, principalmente o MRSA, é identificada como o reservatório da bactéria dentro do ambiente hospitalar. A disseminação da bactéria a partir destes pacientes dá-se pela transmissão cruzada, com os profissionais de saúde atuando como os vetores entre pacientes colonizados e não colonizados (HALEY et al., 1982). A contaminação das mãos dos profissionais de saúde durante o cuidado dos pacientes, entretanto, é transitória na maioria das vezes, e a higienização das mãos é o meio de descontaminação adequado (PITTET et al., 1999).

O risco de maior transmissão ocorre porque o paciente muitas vezes não é identificado como portador do MRSA, exceto quando realizada a busca ativa através de rastreamento. Denomina-se “pressão de colonização” a presença de pacientes, colonizados ou infectados, não identificados, e sabe-se que ela está positivamente associada com aumento de incidência de infecção por MRSA e *Enterococcus* sp resistente à vancomicina (BONTEN et al., 1998, WILLIAMS et al., 2009) nos hospitais.

Alguns estudos conseguiram comprovar a associação da colonização não conhecida com a maior transmissão da bactéria. Uma análise retrospectiva que utilizou informações de internações durante oito anos em um hospital avaliou o risco de aquisição de MRSA por pacientes que compartilharam o mesmo quarto de internação com outros pacientes colonizados pelo MRSA, mas não identificados (MOORE et al., 2008). O estudo encontrou uma incidência de 13% de aquisição da mesma cepa de MRSA do paciente colonizado. Na Espanha, um estudo prospectivo observou a dinâmica de transmissão do MRSA em uma UTI, e constatou que os casos de

transmissão cruzada foram mais frequentes quando o paciente-fonte não estava isolado (ALVAREZ-LERMA et al., 2004). A evidência de que os pacientes colonizados que permanecem não identificados durante sua hospitalização aumentam o risco de transmissão da bactéria porque não são submetidos às precauções de contato ou colocados em isolamento também foi documentada em dois surtos em hospitais americanos: em um deles, pacientes colonizados pelo MRSA não isolados tiveram 15 vezes o risco de transmissão da bactéria quando comparados aos pacientes isolados (JERNIGAN et al., 1996); em outro, o risco de transmissão foi de 12 vezes (GEFFERS e FARR, 2005).

O fato de que as culturas clínicas, realizadas em pacientes com quadro infecciosos definidos ou suspeitos, não conseguem identificar a maior parte dos pacientes portadores de MRSA é um aspecto importante da colonização. Assim, medidas de controle são aplicadas apenas aos pacientes com infecção pelo MRSA e não a todos aqueles que são portadores da bactéria e as medidas de controle não conseguem intervir em uma fonte importante de transmissão da bactéria.

Um estudo prospectivo em pacientes admitidos por quatro anos em um hospital avaliou a prevalência de MRSA identificada por culturas clínicas de pacientes e a comparou com a prevalência de colonização pelo MRSA identificada por culturas de rastreamento: as culturas clínicas conseguiram identificar somente 15% dos pacientes portadores (SALGADO e FARR, 2006). Os autores sugerem que a falha em identificar e isolar os pacientes colonizados contribui para o aumento das taxas de infecção nosocomial pelo MRSA. Outro estudo que avaliou a prevalência de MRSA na admissão identificou que 49% dos pacientes portadores não teriam sido identificados sem o rastreamento na admissão (HARBARTH et al., 2006). Em uma coorte de pacientes admitidos em uma UTI, 11% dos pacientes tinham colonização ou infecção pelo MRSA

na entrada e, em 43% destes pacientes, a busca ativa de colonização foi a única maneira de identificá-los (RIDENOUR et al., 2006). Em outra UTI, 61% dos pacientes positivos admitidos por mais de 48 horas foram identificados somente por culturas de rastreamento (WARREN et al., 2006).

Os profissionais de saúde, além de transmitirem o MRSA entre os pacientes, podem transmiti-lo também para familiares em seu domicílio e podem desenvolver infecção em pele e mucosas pela bactéria (EVEILLARD et al., 2004, ALBRICH e HARBARTH, 2008). Apesar dos profissionais de saúde ser identificados como os vetores na transmissão do MRSA dentro do hospital, uma revisão da literatura sobre seu papel em surtos de MRSA encontrou que somente em 1,6% dos surtos descritos a *origem* do surto pode ser atribuída a um profissional de saúde colonizado de forma assintomática (VONBERG et al., 2006).

Desta forma, não são indicadas de forma rotineira a busca de profissionais de saúde colonizados pelo MRSA e sua descolonização, pelo custo associado e pela possível estigmatização (ALBRICH e HARBARTH, 2008), exceto quando há dados epidemiológicos que sugiram esta fonte de transmissão (SIEGEL et al., 2007), ou como último recurso para contenção de transmissão, quando outras medidas já forma tomadas em um surto (WENZEL et al., 1998).

Não é só através da colonização dos profissionais de saúde que o MRSA dissemina-se dentro do hospital. A contaminação ambiental pelo MRSA é outra fonte de disseminação da bactéria (CIMOLAI, 2008). A dispersão aérea do MRSA por pacientes colonizados ou infectados já foi descrita (GEHANNO et al., 2009), sendo bem reconhecido que portadores nasais com infecções virais das vias aéreas superiores disseminam o MRSA no ambiente (SHERERTZ et al., 1996). Outro estudo realizado no Japão identificou a palma das mãos de pacientes colonizados com MRSA como a fonte

mais frequente de contaminação do ambiente ao seu redor (OIE et al., 2007), enquanto a colonização intestinal associada à nasal esteve associada com uma tendência maior de contaminação ambiental em um estudo nos Estados Unidos (BHALLA et al., 2007).

O *Staphylococcus aureus* pode tolerar diversas condições ambientais de umidade, temperatura, pH e concentração de sódio, o que permite sua sobrevivência em objetos inanimados como roupas de cama, estetoscópios, esfigmomanômetros, vestimentas e em outros locais em enfermarias. Essa capacidade de sobrevivência é que permite a disseminação destas bactérias do ambiente para outros pacientes e para profissionais de saúde, ao tocarem nas superfícies contaminadas, e alguns estudos observaram esta forma de transmissão. Huang e colaboradores (HUANG et al., 2006) observaram a contaminação do ambiente por pacientes que portavam bactérias multirresistentes (MRSA e enterococos resistentes à vancomicina) e a aquisição posterior destas bactérias por outros pacientes que ocuparam os mesmos leitos a seguir. Um estudo em uma UTI demonstrou que em 35% das ocasiões as cepas de MRSA isoladas em pacientes eram semelhantes às cepas isoladas no ambiente próximo a eles, e em três pacientes a aquisição de MRSA foi fortemente sugestiva como sendo do ambiente, pois não havia outra fonte conhecida da bactéria na ocasião da colonização (HARDY et al., 2006).

Uma revisão sistemática que avaliou reservatórios do MRSA no ambiente confirmou a relação entre a contaminação do ambiente e de equipamentos com a transmissão do MRSA, embora tenha encontrado inconsistência nos resultados dos estudos que avaliaram a influência do local da colonização ou infecção por esta bactéria com a contaminação ambiental (HALCOMB et al., 2008c).



### **3.6. Risco de infecção em pacientes colonizados pelo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**

A aquisição ou o estado de portador de MRSA, mesmo assintomático, aumenta o risco de infecções subsequente pela bactéria (WERTHEIM et al., 2005a), principalmente porque o tratamento a que são submetidos os pacientes hospitalizados causa muitas vezes a quebra de barreiras naturais às infecções – a pele intacta, ou então requer a introdução de dispositivos protéticos, intravasculares ou intravesicais. Essa associação tem sido comprovada por estudos de tipagem do *Staphylococcus aureus* que identificaram concordância entre as cepas obtidas de amostras nasais com aquelas obtidas de amostras de culturas clínicas em pacientes infectados (PIGNATARI et al., 1990, VON EIFF et al., 2001, KEENE et al., 2005), e também por estudos que observaram que a descolonização de algumas populações de pacientes portadores do *Staphylococcus aureus* diminui o risco de infecção subsequente (COATES et al., 2009, VAN RIJEN et al., 2008). Robicsek e colaboradores revisaram retrospectivamente culturas nasais em pacientes com infecção pelo MRSA, e a presença de culturas positivas foi fortemente preditora de infecção clínica pelo MRSA em qualquer local, com significância estatística (ROBICSEK et al., 2008b). A maior incidência de infecção entre colonizados não tem relação com as taxas locais de infecções nosocomiais pelo MRSA.

Na Espanha, entre pacientes admitidos em uma UTI foi observada uma incidência de infecção maior nos portadores nasais (CORBELLA et al., 1997). Um estudo na Holanda rastreou a colonização por *Staphylococcus aureus* na admissão hospitalar em cerca de 14.000 pacientes e encontrou um risco três vezes mais risco de bacteremia subsequente nos portadores nasais de MRSA, e a genotipagem constatou

que 80% das bacteremias eram endógenas (WERTHEIM et al., 2005b). Nos Estados Unidos, um estudo acompanhou prospectivamente pacientes persistentemente colonizados pelo MRSA (mais de um ano) e observou infecção em 23% destes (DATTA e HUANG, 2008). Outro estudo americano encontrou uma incidência significativamente maior de infecção (e treze vezes mais risco) em pacientes colonizados pelo MRSA, ou que adquiriram a colonização durante a internação (DAVIS et al., 2004).

Também em pacientes submetidos a diversos tipos de procedimentos cirúrgicos, estudos identificaram a colonização pelo *Staphylococcus aureus* como um risco para infecções do sítio cirúrgico; em alguns dos estudos, a incidência em relação aos pacientes não colonizados podia chegar a ser oito vezes maior (KLUYTMANS et al., 1997).

Apesar de uma revisão sistemática publicada em 2003 não ter encontrado que o tratamento de colonizados pelo MRSA com qualquer antimicrobiano testado tenha diminuído o risco de infecção subsequente (LOEB et al., 2003), outra revisão sistemática avaliou se o tratamento com mupirocina nasal em pacientes colonizados diminuía o risco de infecções pela bactéria (VAN RIJEN et al., 2008), e encontrou 45% de redução de risco nos pacientes descolonizados. Nos pacientes cirúrgicos, houve redução de infecções pelo *Staphylococcus aureus* em geral, mas não naquelas somente no sítio cirúrgico (VAN RIJEN et al., 2008).

Uma revisão sistemática (SAFDAR e BRADLEY, 2008) encontrou maior risco de infecção pela colonização pelo MRSA do que pela colonização pelo *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA); os autores exploram as possíveis causas do risco aumentado, sugerindo que os pacientes portadores de MRSA podem ter quadros mais graves por maior número de comorbidades; além disso, por este motivo permanecem

maior tempo no hospital, aumentando o risco de exposição. Os autores chamam também atenção para a heterogeneidade entre os estudos da revisão, provavelmente por diferenças entre a população estudada, na gravidade dos pacientes e na frequência da coleta das amostras.

### **3.7. Prevalência de colonização e infecção pelo MRSA**

Na maioria das vezes, as taxas de infecção pelo MRSA disponíveis baseiam-se em estudos publicados, pois ainda são poucos os países que realizam vigilância epidemiológica do MRSA com notificação de colonizados e infectados. Além disso, a dimensão da colonização pelo MRSA só pode ser obtida quando há busca ativa de portadores, pois é assintomática. Dessa forma, tem-se um viés desta informação. Mesmo com essa limitação, observa-se que as cepas de MRSA têm distribuição mundial (Figura 2), apesar de importantes diferenças regionais (BIEDENBACH et al., 2004, BELL e TURNIDGE, 2002, FLUIT et al., 2001). A organização do controle de infecção (RICHET et al., 2003, BORG et al., 2009) e as características dos serviços de saúde (SAX e PITTEP, 2002) têm associação com as taxas de infecção, mas outro fator determinante na prevalência, evidenciado tanto empiricamente (BOYCE J et al., 2005) como sugerido por simulações em modelos matemáticos (SMITH et al., 2004, SMITH et al., 2005), é a política de controle empregada na região ou em todo o país.

Dentro de uma mesma instituição, as unidades com pacientes em cuidados críticos têm prevalência maior de MRSA, seguidas das unidades que cuidam de pacientes geriátricos, em reabilitação ou crônicos, das unidades clínicas com pacientes agudos e, por fim, das unidades cirúrgicas. Essa distribuição reflete os fatores de riscos dos pacientes, as exposições durante os cuidados e o tempo de permanência dos

pacientes (SAX et al., 2001). Outro aspecto importante que pode também resultar em diferenças nas taxas reportadas são as diferenças técnicas na identificação da bactéria e sua resistência aos antimicrobianos (BOYCE J et al., 2005).

Na descrição das prevalências em diversos países e continentes a seguir, também se pode observar um determinante sócio-econômico na distribuição do MRSA.

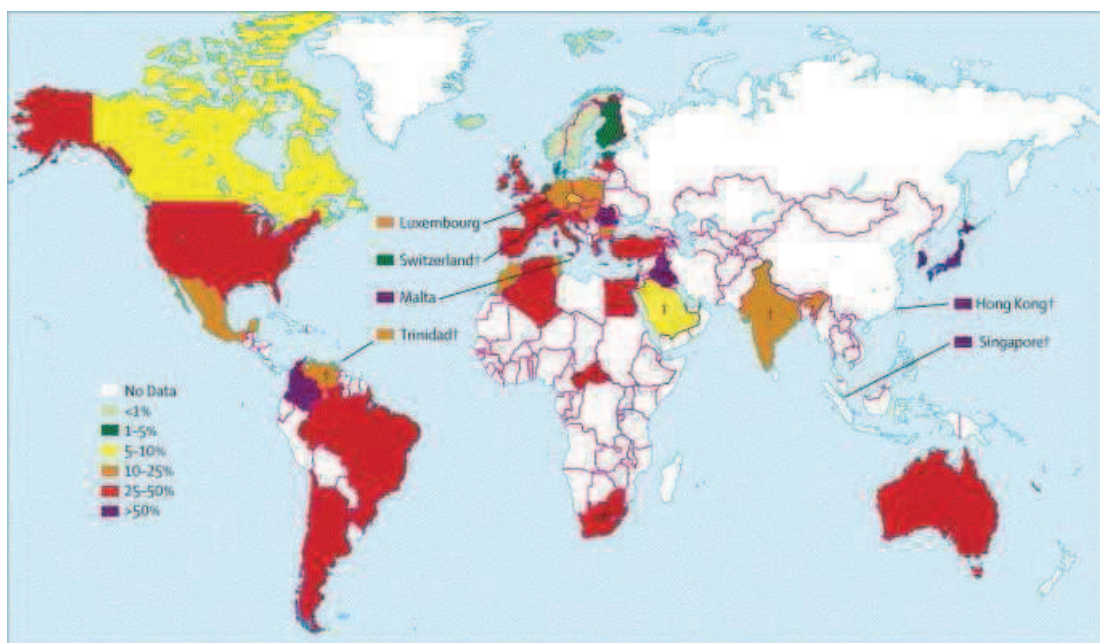


Figura 2 - Estimativa de prevalência do MRSA por país, segundo Grundmann (GRUNDMANN et al., 2006)

Na Europa, onde existe um sistema de vigilância que obtém dados de hospitais em 26 países sobre a resistência aos antimicrobianos em hemoculturas, encontra-se uma grande diferença na prevalência de MRSA isolados entre países do Sul e do Leste em relação aos países do Norte (TIEMERSMA et al., 2004): enquanto os países do Norte têm uma política rigorosa de busca ativa de colonizados com isolamento e descolonização dos pacientes positivos, conseguindo manter uma prevalência menor de 1%, naqueles países a prevalência é maior do que 40%.

Nos Estados Unidos, segundo os dados do *National Healthcare Safety Network* (NHSN) referentes às IASS no período de 2006-2007, o *Staphylococcus aureus* foi responsável por 14,5% das infecções, sendo a bactéria mais frequente, e 56% das cepas eram resistentes à meticilina (HIDRON et al., 2008). Neste país, um estudo com uma amostra representativa de base populacional encontrou 0,84% de colonização nasal pelo MRSA entre indivíduos não institucionalizados (GRAHAM, III et al., 2006).

No Brasil e na América Latina os primeiros cinco anos (1997 a 2001) de vigilância do estudo SENTRY (um programa de vigilância de resistência aos antimicrobianos, com adesão de vários laboratórios em diferentes países) mostraram resistência à meticilina em quase 70% das amostras de *Staphylococcus aureus* de pacientes com bacteremias e em cerca de 45 % de amostras de *Staphylococcus aureus* de pacientes com pneumonias – estes percentuais foram semelhantes na América Latina e no Brasil (SADER et al., 2004).

Um consórcio internacional (INICC), com informações de 98 UTI de diversos países, encontrou uma prevalência agregada de MRSA de 80,8% nas amostras testadas (ROSENTHAL et al., 2008). Os autores salientam que a maioria das unidades localizava-se em países em desenvolvimento. A falta de regulamentação oficial, a adesão irregular à higienização das mãos, os poucos recursos designados para o controle de infecção e a relação inadequada entre pacientes e enfermeiros poderiam explicar a elevada taxa de resistência nestes locais (ROSENTHAL et al., 2008). A alta prevalência do *Staphylococcus aureus* em países da Ásia, afetando principalmente em recém-nascidos, e a dificuldade em estimar-se adequadamente a proporção de cepas resistentes à meticilina em muitos deles também são atribuídas às causas sócio-econômicas (NICKERSON et al., 2009).

Tabela 2 – Prevalência de colonização pelo MRSA na admissão hospitalar

Local (referência)	Tipo de enfermaria	Prevalência
Suíça, multicêntrico (DATTA et al., 2008)	Pediátrica	0,07 %
Suíça (HARBARTH et al., 2006)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	3,3 %
Suíça (HARBARTH et al., 2008b)	Cirúrgica, de adultos	4,6 %
Suíça (SAX et al., 2005)	Geriátrica	8,1 %
Estados Unidos (DAVIS et al., 2004)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos e UTI	3,4 %
Estados Unidos (JERNIGAN et al., 2003a)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	2,7 %
Estados Unidos (HIDRON et al., 2005)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	7,3 %
Estados Unidos (FURUNO et al., 2006)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	7,0 %
Estados Unidos (FISHBAIN et al., 2003)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	3,7 %
Estados Unidos (HALEY et al., 2007)	Clínica, de adultos	10,2%
Estados Unidos (ALFARO et al., 2006)	Pediátrica	22 %
Canadá (PAPIA et al., 1999)	Clínicas, de adultos de alto risco #	1,3%
França (EVEILLARD et al., 2006)	Serviço de emergência, de adultos	31,9 %
França (EVEILLARD et al., 2002a)	Geriátrica	14,6 %
Inglaterra (GOPAL et al., 2007)	Clínicas e cirúrgicas, de adultos	6,7 %
Holanda (WERTHEIM et al., 2004a)	Clínicas, de adultos *	0,03 %
Brasil (LAMARO-CARDOSO et al., 2007)	Pediátrica	1,02 %
Brasil (RIBEIRO et al., 2005)	Serviço de emergência, de adultos	0,7 %
Hong Kong (QUE et al., 2003)	Clínicas e cirúrgicas, pacientes com risco§	6,6 %

# transferidos de outro hospital ou asilo, ou hospitalizados nos três meses prévios

\* exceto pacientes de outros países, considerados de alto risco

§ hospitalizados nos seis meses prévios, habitando em asilos, MRSA previamente

Na Tabela 2, estão apresentados dados de prevalência de colonização em pacientes no momento da admissão no hospital, e na Tabela 3, prevalência de colonização pelo MRSA no momento da admissão em UTI, que foram obtidos a partir de vários estudos. Os dados de prevalência na admissão ao hospital fornecem

informações da população de usuários do hospital, e os dados da admissão na UTI podem resultar de pacientes que têm passagem por enfermarias antes de chegar à UTI, refletindo as políticas de controle do hospital.

Tabela 3 – Prevalência de colonização pelo MRSA na admissão em Unidade de Terapia Intensiva

Local (referência)	Tipo de UTI	Prevalência
França (GIROU et al., 1998)	Clínica *	4,1 %
França (LUCET et al., 2003)	Clínicas e cirúrgicas, multicêntrico	6,9 %
Espanha (ALVAREZ-LERMA et al., 2004)	Clínica e cirúrgica	1,6 %
Espanha (CORBELLA et al., 1997)	Clínica e cirúrgica	0,4 %
Estados Unidos (WARREN et al., 2006)	Cirúrgica	8,0 %
Estados Unidos (PATEL et al., 2008)	Clínica e cirúrgica	6,5 %
Estados Unidos (MILSTONE et al., 2008)	Pediátrica	3,5 %
Canadá (BRACCO et al., 2007)	Clínica e cirúrgica	1,1 %
Brasil (CAVALCANTI SMM et al., 2006)	Clínica e cirúrgica	13 %
Brasil (KORN et al., 2001)	Clínica e cirúrgica	46 %
Chile (MENDOZA N. et al., 2000)	Pediátrica	16,4 %
Austrália (MARSHALL et al., 2003)	Clínica	6,8 %

\* pacientes considerados de alto risco: transferidos de enfermarias com taxas altas MRSA; com permanência longa no hospital, cirurgia os últimos cinco anos e história prévia conhecida de MRSA

Pode-se perceber que a prevalência de colonização tem importantes variações, da mesma forma como ocorre com a prevalência de infecções, descrita acima. Essas variações são causadas pelos diferentes tipos de populações rastreadas, com estratégias que focaram todos os pacientes ou aqueles de alto risco, ou por diferentes características dos serviços ou unidades investigadas. Também no contexto da busca de colonizados,

os locais de rastreamento no paciente podem ter maior ou menor sensibilidade, assim como a técnica microbiológica utilizada para identificação do MRSA. As comparações entre diferentes estudos devem ser, portanto, cuidadosas.

### **3.8. Morbidade e mortalidade da infecção pelo MRSA**

As IAAS são consideradas eventos adversos – injúrias não intencionais decorrentes da assistência ao paciente, não relacionadas à evolução natural da doença de base do paciente, e, como tal, podendo resultar em maior morbidade e maior mortalidade ao paciente e aumentar o custo da sua assistência. Essas infecções são potencialmente preveníveis, e as taxas de infecção têm sido cada vez mais utilizadas como um indicador de qualidade de assistência (GARDAM et al., 2009).

Há diversos estudos avaliando o impacto das infecções pelo MRSA no tempo de permanência e na mortalidade dos pacientes e nos custos hospitalares destas infecções; na maioria deles, o grupo de comparação são pacientes com infecção pelo MSSA. Os resultados nem sempre apontam para um aumento significativo de todos estes desfechos, mas de modo geral, em todas as populações, com pacientes com características epidemiológicas diferentes, a ocorrência de uma IAAS resulta em agravo.

Em uma coorte de pacientes que internou em hospital universitário nos Estados Unidos não se observou maior mortalidade entre os pacientes com MRSA, mas estes pacientes tiveram maior tempo de internação e maiores custos (COSGROVE et al., 2003a). Pacientes em tratamento dialítico que internaram com bacteremia por MRSA adquirida na comunidade (REED et al., 2005) tiveram custos maiores de internação e maior permanência do que pacientes infectados pelo MSSA. Entre pacientes em pós-operatório de uma coorte de pacientes que internaram em hospital universitário durante



seis anos, aqueles com infecção do sítio cirúrgico pelo MRSA tiveram maior mortalidade e maiores custos na internação (ENGEMANN et al., 2003).

Em relação à mortalidade, embora alguns estudos não tenham encontrado uma maior mortalidade em pacientes hospitalizados infectados pelo MRSA quando comparada com a mortalidade de pacientes com infecção pelo MSSA (HARBARTH et al., 1998, TUMBARELLO et al., 2002), duas meta-análises publicadas recentemente encontraram duas vezes mais risco de morte em bacteremias causadas pelo MRSA (COSGROVE et al., 2003a, WHITBY et al., 2001). A meta-análise de Cosgrove e cols. analisou subgrupos de acordo com fatores de risco que poderiam explicar a maior mortalidade: maior gravidade dos pacientes com MRSA, origem nosocomial da infecção pelo MRSA e maior mortalidade em presença de surto de MRSA. Todas subanálises confirmaram o resultado encontrado de maior mortalidade pelo MRSA (COSGROVE et al., 2003a).

No Brasil, um estudo de caso-controle avaliou pacientes com infecção pelo MRSA em um hospital universitário e também encontrou maior número de casos de sepse, além de maior mortalidade entre pacientes com bacteremia por MRSA (MOREIRA et al., 1998). Entretanto, esses pacientes não apresentaram tempo de permanência maior do que os controles. Outros estudos em idosos e pacientes em diálise (REED et al., 2005, TACCONELLI et al., 2006) encontraram também maior mortalidade em pacientes com bacteremia pelo MRSA. Deve ser ressaltado que estes são pacientes que também têm maior risco de colonização pelo MRSA.

### **3.9. O controle do MRSA nos serviços de saúde**

Já estão bem estabelecidas medidas gerais que têm impacto positivo nas taxas de

IASS. Em termos de organização e vigilância, na década de 80 o estudo SENIC estabeleceu a vigilância epidemiológica das infecções nosocomiais com *feedback* das informações para a equipe assistencial como elemento indispensável para o controle delas (HALEY RW, 1995). A *higienização das mãos* (PITTET et al., 1999) é uma medida simples, barata, eficaz e tem importância fundamental para romper a cadeia de transmissão de uma bactéria. A demonstração da contaminação ambiental pelo MRSA e da aquisição da bactéria a partir de superfícies contaminadas (CIMOLAI, 2008, GEHANNO et al., 2009), demanda a *higienização do ambiente* (DANCER, 2008). Uma política de *controle de uso dos antimicrobianos* dentro da instituição (TACCONELLI et al., 2008, MULLER et al., 2006) também é uma medida empregada com sucesso para conter a disseminação do MRSA em serviços de saúde.

Entretanto, além das medidas gerais já estabelecidas como elementos fundamentais dentro de uma política de controle de infecção, o MRSA, por sua alta prevalência e pela gravidade da infecção causada, demanda dos serviços de saúde estratégias específicas de prevenção.

A baixa prevalência de MRSA em alguns países da Europa, como Holanda e países escandinavos (TIEMERSMA et al., 2004), que utilizam a estratégia de “busca e destruição” (*search & destroy*) para o controle desta bactéria, é usada como justificativa para seu emprego no controle do MRSA (WERTHEIM et al., 2004a), mas é importante ressaltar também que o consumo de antimicrobianos nos hospitais é baixo nestes países (MACKENZIE et al., 2007), o que pode contribuir para baixa prevalência de resistência.

A partir das evidências destes países, as seguintes medidas específicas foram propostas: a *busca ativa* de pacientes infectados e colonizados e seu *isolamento*, individualmente ou em coortes (LOVEDAY et al., 2006); a dedicação de *profissionais*

*de saúde exclusivos* para o cuidado aos pacientes colonizados ou infectados (*staff cohorting*); a melhora da *relação numérica entre enfermeiros e pacientes* (FARRINGTON et al., 2000), *descolorização de pacientes* colonizados (SIMOR e DANEMAN, 2009), além da busca de *profissionais de saúde colonizados*, em situações específicas (ALBRICH e HARBARTH, 2008). Todas as medidas acima visam diminuir a pressão de colonização pelo MRSA. Inúmeras publicações relatam as experiências de vários serviços com estas medidas, em surtos ou em situações endêmicas.

Entretanto, não há consenso em relação a todas as medidas específicas acima (FARR e BELLINGAN, 2004, TEARE e BARRET, 1997, COOKSON, 1997a). Várias revisões sistemáticas foram publicadas (COOPER et al., 2004, ABOELELA et al., 2006, MCGINIGLE et al., 2008, LOVEDAY et al., 2006, HALCOMB et al., 2008a, HALCOMB et al., 2008b). Uma delas sugeriu benefício nas medidas para controle do MRSA, mas chama a atenção para a fraca qualidade metodológica dos estudos, além de apontar para inadequação da análise estatística empregada em alguns estudos (COOPER et al., 2004). As outras revisões concluem que não é possível afirmar que as medidas têm resultado, dada a baixa qualidade da evidência – estudos observacionais, muitos sem grupo controle, ou porque foram testadas como parte de um conjunto de medidas, e não individualmente. Apesar dessas conclusões, as diretrizes publicadas incluem todas as medidas acima como parte fundamental de uma estratégia adequada para o controle do MRSA (HUMPHREYS, 2007).

Recentemente, estudos experimentais não conseguiram encontrar resultado positivo com a estratégia de busca ativa em todas as ocasiões (CEPEDA et al., 2005, HARBARTH et al., 2008a, ROBICSEK et al., 2008a). Diferenças nas populações de pacientes estudados, na adesão às medidas de controle de infecção e na acurácia dos testes utilizados para identificar todos os colonizados podem explicar estas diferenças. É

fundamental ressaltar que a sensibilidade dos testes diagnósticos para identificar os portadores é diferente, assim como o local onde foi coletada a amostra também modifica a sensibilidade do rastreamento: um estudo rastreou pacientes cirúrgicos por três anos, e encontrou uma sensibilidade de 62% para as culturas nasais somente de rastreamento em ágar (CURRIE et al., 2008). A falta de sensibilidade dos testes diagnósticos não permite que se aplique medidas de isolamento a todos os pacientes portadores, mantendo a transmissão.

Além disso, o isolamento não está isento de efeitos indesejáveis, conforme demonstrado em vários estudos. (KIRKLAND e WEINSTEIN, 1999, SAINT et al., 2003, STELFOX et al., 2003, TARZI et al., 2001), e seu uso deve levar em consideração questões éticas relacionados aos serviços de saúde e aos pacientes (SANTOS et al., 2008).

Uma revisão sistemática sobre os efeitos adversos do isolamento de pacientes por infecções com bactérias multirresistentes confirma que há menor contato entre profissionais de saúde e pacientes em isolamento, atrasos no provimento de cuidados, maior número de eventos adversos não infecciosos, maior incidência de sintomas de depressão e ansiedade, além de diminuição da satisfação do paciente (MORGAN et al., 2009). Os autores concluem que há necessidade de medidas que se contraponham a essas consequências.

### **3.10. Modelos matemáticos aplicados ao controle de infecção nos hospitais**

Uma ferramenta que tem sido utilizada há bastante tempo para o estudo da dinâmica de transmissão das infecções é a modelagem matemática (KOOPMAN, 2005). Recentemente, essa ferramenta tem sido utilizada também para o estudo das IAAS

(BONTEN et al., 2001a, TEMIME et al., 2008, AUSTIN e ANDERSON, 1999, GRUNDMANN e HELLRIEGEL, 2006).

Os modelos têm pressupostos teóricos simples, mas que contemplam aspectos importantes da transmissão das bactérias dentro do hospital, e podem ajudar a compreender efeitos *quantitativos* de medidas de controle individuais, que têm sido difíceis de se obter nos estudos publicados (BONTEN et al., 2001b). As populações de pacientes hospitalizados são pequenas, e eventos podem ocorrer por pura chance; a modelagem com abordagem estocástica permite análises de sensibilidade que superam as limitações acima (COOPER et al., 1999). A possibilidade de se incluir vários “compartimentos” no modelo, permitindo o estudo de estratégias multi-institucionais e regionais (GRUNDMANN e HELLRIEGEL, 2006), é outra característica interessante dos modelos.

A transmissão cruzada do MRSA através de um vetor permite a utilização dos modelos para o estudo de sua disseminação e de seu controle. Modelos que estimam a taxa de transmissão do MRSA e o efeito de medidas de controle confirmam as evidências que apontam a prevalência de portadores de MRSA e a carga de trabalho dos profissionais de saúde associados positivamente com as taxas de infecção em unidades (FORRESTER e PETTITT, 2005, GRUNDMANN et al., 2002). Diferentes cenários de adesão à higienização de mãos e seu impacto nas estratégias de controle também foram avaliadas (RABOUD et al., 2005, MCBRYDE et al., 2007), assim como uma análise econômica das medidas propostas para controle do MRSA (COOPER et al., 2003). O efeito dos testes rápidos de identificação do MRSA também já foi abordado (BOOTSMA et al., 2006), mas o efeito positivo destes testes para o controle do MRSA encontrado no modelo não tem se confirmado (STRUELENS et al., 2009).

### 3.11. Conclusão

O *Staphylococcus aureus* metilina resistente estabeleceu-se como bactéria endêmica nos hospitais, causando infecções com impacto importante para os pacientes e para os serviços de saúde.

Entretanto, medidas de controle que pareciam ser eficazes têm demonstrado efetividade diferente quando testadas em outros locais. Apesar da metodologia dos estudos ser criticada pelo fato de poucos serem ensaios clínicos, a dificuldade de se avaliar intervenções complexas em serviços de saúde deve ser lembrada (HABICHT JP et al., 1999, VICTORA et al., 2004), e a avaliação da adequação de intervenções em saúde não necessariamente requer a existência de grupo-controle se os resultados são comparados com critérios previamente estabelecidos. Para a avaliação de intervenções ao longo do tempo, pelo menos duas mensurações serão necessárias, sendo possível utilizar indicadores de saúde e de comportamentos, que permitem, dessa maneira, acessar o impacto das intervenções. Características dos pacientes que utilizam sistema de saúde e aspectos próprios das instituições devem ser consideradas para a adoção das medidas.

Especificamente no caso das infecções, não só o delineamento precisa ser apropriado, mas também as análises estatísticas aplicadas devem considerar o fato de que infecções hospitalares são eventos dependentes, e as análises estatísticas tradicionais pressupõem independência na ocorrência dos desfechos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivos Gerais**

Estimar a prevalência de pacientes clínicos colonizados pelo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina admitidos em um hospital terciário universitário e avaliar aspectos associados à transmissão da bactéria.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- Medir a prevalência de colonização e infecção por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina entre pacientes clínicos admitidos para hospitalização
- Identificar fatores de risco associados à colonização e infecção pelo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina
- Estimar a incidência colonização e infecção pelo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina nos pacientes admitidos durante sua internação e os fatores associados a esta aquisição
- Quantificar, através de modelo matemático, o efeito de medidas de isolamento de pacientes com *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina na incidência de colonização.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aboelela S W, Saiman L, Stone P, Lowy F D, Quiros D, Larson E. Effectiveness of barrier precautions and surveillance cultures to control transmission of multidrug-resistant organisms: a systematic review of the literature. *Am J Infect Control* 2006; (34): 484-494.
2. Albrich W C, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* 2008; (8): 289-301.
3. Alfaro C, Mascher-Dene M, Fergie J, Purcell K. PREVALENCE OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NASAL CARRIAGE IN PATIENTS ADMITTED TO DRISCOLL CHILDREN'S HOSPITAL. *The Pediatric Infectious Diseases Journal* 2006; (25): 459-461.
4. Alvarez-Lerma F, Gasulla G M, Abad P, V, Pueyo Pont M J, Tarrago E E. Identificación de los tiempos de riesgo de diseminación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en una unidad de medicina intensiva. *Med Clin (Barc)* 2004; (123): 207-210.
5. Archer G L. *Staphylococcus aureus*: A Well-Armed Pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 1998; (26): 1179-1181.
6. Austin D J, Anderson R M. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; (354): 721-738.
7. Bell J M, Turnidge J D. High prevalence of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; (46): 879-881.
8. Bhalla A, Aron D C, Donskey C J. *Staphylococcus aureus* intestinal colonization is associated with increased frequency of *S. aureus* on skin of hospitalized patients. *Bmc Infectious Diseases* 2007; (7).
9. Biedenbach D J, Moet G J, Jones R N. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; (50): 59-69.
10. Bonten M J, Austin D J, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001a; (33): 1739-1746.
11. Bonten M J, Austin D J, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001b; (33): 1739-1746.
12. Bonten M, Slaughter S, Ambergen A, Hayden M, Voorhis J, Nathan C, Weinstein R. The Role of "Colonization Pressure" in the Spread of



Vancomycin-Resistant Enterococci An Important Infection Control Variable. *Arch Intern Med* 1998; (158): 1127-1132.

13. Bootsma M C, Diekmann O, Bonten M J. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; (103): 5620-5625.
14. Borg M A, Cookson B D, Rasslan O, Gur D, Ben R S, Benbachir M, Rahal K, Bagatzouni D P, Elnasser Z, Daoud Z, Scicluna E A. Correlation between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence and infection control initiatives within southern and eastern Mediterranean hospitals. *J Hosp Infect* 2009; (71): 36-42.
15. Boyce J, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila, Kocagoz S, Öztop AY, Vandenbroucke-Grauls C M, Harbarth S, Pittet D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005; (5): 653-663.
16. Boyce J M. Editorial Commentary: Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as a Cause of Health Care-Associated Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2008; (46): 795-798.
17. Bracco D, Dubois M J, Bouali R, Eggimann P. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2007; (33): 836-840.
18. Cavalcanti SMM, França ER, Vilela MA, Montenegro F, Cabral C, Medeiros ACR. Comparative study on the prevalence of *Staphylococcus aureus* imported to intensive care units of a university hospital, Pernambuco, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2006; (9): 436-446.
19. Cepeda J, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Bellingan G, Wilson APR. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* 2005; (365): 295-304.
20. Chambers H F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; (7): 178-182.
21. Cheng V C C, Li I W S, Wu A K L, Tang B S F, Ng K H L, To K K W, Tse H, Que T L, Ho P L, Yuen K Y. Effect of antibiotics on the bacterial load of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in anterior nares. *Journal of Hospital Infection* 2008; (70): 27-34.
22. Cimolai N. MRSA and the environment: implications for comprehensive control measures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; (27): 481-493.
23. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J Antimicrob Chemother* 2009; (64): 9-15.

24. Cookson B. Controversies: Is it time to stop searching for MRSA? Screening is still important. *BMJ* 1997a; (314): 334.
25. Cookson B. Is it time to stop searching for MRSA? Screening is still important. *BMJ* 1997b; (314): 664-665.
26. Cooper B S, Medley G F, Scott G M. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect* 1999; (43): 131-147.
27. Cooper B S, Stone S P, Kibbler C C, Cookson B D, Roberts J A, Medley G F, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 2004; (329): 533.
28. Cooper B S, Stone S P, Kibbler C C, Cookson B D, Roberts J A, Medley G F, Duckworth G J, Lai R, Ebrahim S. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess* 2003; (7): 1-194.
29. Corbella X, Dominguez M A, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; (16): 351-357.
30. Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, Schwaber M J, Karchmer A W, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003a; (36): 53-59.
31. Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, Schwaber M J, Karchmer A W, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003b; (36): 53-59.
32. Crum N F, Lee R U, Thornton S A, Stine O C, Wallace M R, Barrozo C, Keefer-Norris A, Judd S, Russell K L. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2006; (119): 943-951.
33. Currie A, Davis L, Odrobina E, Waldman S, White D, Tomassi J, Katz K. Sensitivities of Nasal and Rectal Swabs for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in an Active Surveillance Program. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; (46): 3101-3103.
34. Dancer S J. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis* 2008; (8): 101-113.
35. Datta F, Erb T, Heininger U, Gervaix A, Schaad U B, Berger C, Vaudaux B, Aebi C, Hitzler M, Kind C, Gnehm H E, Frei R. A Multicenter, Cross-

Sectional Study on the Prevalence and Risk Factors for Nasal Colonization with *Staphylococcus aureus* in Patients Admitted to Children's Hospitals in Switzerland. *Clinical Infectious Diseases* 2008; (47): 923-926.

36. Datta R, Huang S S. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis* 2008; (47): 176-181.
37. Davis K A, Stewart J J, Crouch H K, Florez C E, Hospenthal D R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nares Colonization at Hospital Admission and Its Effect on Subsequent MRSA Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2004; (39): 776-782.
38. Diekema D J, Edmond M B. Look before you leap: active surveillance for multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2007; (44): 1101-1107.
39. Engemann J, Carmeli Y, Cosgrove S, Fowler V, Bronstein M, Trivette S, Briggs J, Sexton D, Kaye K. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003; (36): 592-598.
40. Enright M, Robinson D, Randle G, Feil E, Grundman H, Spratt B. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PNAS* 2002; (99): 7687-7692.
41. Eveillard M, Ernst C, Cuviller S, Lescure F X, Malpaux M, Defouilloy I, Gresanleux M, Duboisset M, Lienard J, Eb F. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at the time of admission in two acute geriatric wards. *J Hosp Infect* 2002a; (50): 122-126.
42. Eveillard M, Leroy C, Teissiere F, Lancien E, Branger C, de L A, Joly-Guillou M L, Brun P. Impact of selective screening in the emergency department on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control programmes. *J Hosp Infect* 2006; (63): 380-384.
43. Eveillard M, Lescure FX, Eb F, Schimit JL. Portage, acquisition et transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en milieu communautaire. Conséquences en terme de politique de prévention et d'antibiothérapie. *Médecine et maladies infectieuses* 2002b; (32): 717-724.
44. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou M L. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; (25): 114-120.
45. Farr B M, Bellingan G. Pro/con clinical debate: isolation precautions for all intensive care unit patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization are essential. *Crit Care* 2004; (8): 153-156.
46. Farrington M, Trundle C, Redpath C, Anderson L. Effects on nursing workload of different methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) control strategies. *J Hosp Infect* 2000; (46): 118-122.

47. Fishbain J T, Lee J C, Nguyen H D, Mikita J A, Mikita C P, Uyehara C F, Hospenthal D R. Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a blinded study to establish baseline acquisition rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; (24): 415-421.
48. Fluit A C, Wienders C L, Verhoef J, Schmitz F J. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001; (39): 3727-3732.
49. Forrester M, Pettitt A N. Use of stochastic epidemic modeling to quantify transmission rates of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; (26): 598-606.
50. Furuno J P, Harris A D, Wright M O, Hartley D M, McGregor J C, Gaff H D, Hebden J N, Standiford H C, Perencevich E N. Value of performing active surveillance cultures on intensive care unit discharge for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; (28): 666-670.
51. Furuno J P, Harris A D, Wright M O, McGregor J C, Venezia R A, Zhu J, Perencevich E N. Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci upon hospital admission. *Am J Infect Control* 2004; (32): 436-440.
52. Furuno J P, McGregor J C, Harris A D, Johnson J A, Johnson J K, Langenberg P, Venezia R A, Finkelstein J, Smith D L, Strauss S M, Perencevich E N. Identifying Groups at High Risk for Carriage of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Arch Intern Med* 2006; (166): 580-585.
53. Gardam M, Lemieux C, Reason P, van Dijk M, Goel V. Healthcare-Associated Infections as Patient Safety Indicators. *Healthcare Papers* 2009; (9): 8-24.
54. Geffers C, Farr B M. Risk of transmission of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from patients colonized with MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; (26): 114-115.
55. Gehanno J F, Louvel A, Nouvellon M, Caillard J F, Pestel-Caron M. Aerial dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital rooms by infected or colonised patients. *J Hosp Infect* 2009; (71): 256-262.
56. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; (27): 543-550.
57. Gopal R G, Michalczyk P, Nayeem N, Walker G, Wigmore L. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult emergency admissions--a case for screening all patients? *J Hosp Infect* 2007; (66): 15-21.

58. Gordon R, Lowy F D. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Clin Infect Dis 2008; (46): S350-359.
59. Graham P L, III, Lin S X, Larson E L. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. Ann Intern Med 2006; (144): 318-325.
60. Grundmann H, Aires-de-Souza M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 368[9538], 874-885. 2006.  
Ref Type: Journal (Full)
61. Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. Lancet Infect Dis 2006; (6): 39-45.
62. Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin D J. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. J Infect Dis 2002; (185): 481-488.
63. Habicht JP, Victora CG, Vaughan JP. Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact. International Journal of Epidemiology 1999; (28): 10-18.
64. Halcomb E, Cert G, Fernandez R, Griffiths R, Newton PJ, Hickman L. The infection control management of MRSA in acute care. Int J Evid Based Healthc 2008a; (6): 440-467.
65. Halcomb E, Cert G, Griffiths R, Fernandez R. The role of patient isolation and compliance with isolation practices in the control of nosocomial MRSA in acute care. Int J Evid Based Healthc 2008b; (6): 206-224.
66. Halcomb E, Griffiths R, Fernandez R. Role of MRSA reservoirs in the acute care setting. Int J Evid Based Healthc 2008c; (6): 50-77.
67. Haley RW. The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infection rates. Journal of Hospital Infection 1995; (30): 3-14.
68. Haley C C, Mittal D, Laviolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley R W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J Clin Microbiol 2007; (45): 3031-3038.
69. Haley R, Hightower AW, Khabbaz RF, Thornsberry C, Martone WJ, Allen JR, Hughes JM. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in United States hospitals - Possible role of the house staff-patient circuit. Annals of Internal Medicine 97, 297-308. 1982.  
Ref Type: Journal (Full)
70. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, Renzi G, Vernaz N, Sax H, Pittet D. Universal screening for methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008a; (299): 1149-1157.

71. Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006; (119): 275-283.
72. Harbarth S, Sax H, Uckay I, Fankhauser C, Agostinho A, Christenson J T, Renzi G, Schrenzel J, Pittet D. A predictive model for identifying surgical patients at risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on admission. *J Am Coll Surg* 2008b; (207): 683-689.
73. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of Methicillin Resistance on the Outcome of Patients With Bacteremia Caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998; (158): 182-189.
74. Hardy K J, Oppenheim B A, Gossain S, Gao F, Hawkey P M. A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 127-132.
75. Hidron A I, Edwards J R, Patel J, Horan T C, Sievert D M, Pollock D A, Fridkin S K. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; (29): 996-1011.
76. Hidron A I, Kourbatova E V, Halvosa J S, Terrell B J, McDougal L K, Tenover F C, Blumberg H M, King M D. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; (41): 159-166.
77. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology* 9[10], 486-493. 2009.  
Ref Type: Journal (Full)
78. Huang S S, Datta R, Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med* 2006; (166): 1945-1951.
79. Humphreys H. National guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--what do they tell us? *Clin Microbiol Infect* 2007; (13): 846-853.
80. Jarvis W R. Infection control and changing health-care delivery systems. *Emerg Infect Dis* 2001; (7): 170-173.
81. Jernigan J A, Pullen A L, Flowers L, Bell M, Jarvis W R. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003a; (24): 409-414.

82. Jernigan J A, Pullen A L, Partin C, Jarvis W R. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outpatient clinic population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003b; (24): 445-450.
83. Jernigan J A, Titus M G, Groschel D H, Getchell-White S, Farr B M. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol* 1996; (143): 496-504.
84. Jevons MP. "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. *BMJ* 1[124], 125. 1961.  
Ref Type: Journal (Full)
85. Keene A, Vavagiakis P, Lee M H, Finnerty K, Nicolls D, Cespedes C, Quagliarello B, Chiasson M A, Chong D, Lowy F D. *Staphylococcus aureus* colonization and the risk of infection in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; (26): 622-628.
86. Kirkland K B, Weinstein J M. Adverse effects of contact isolation. *Lancet* 1999; (354): 1177-1178.
87. Kluytmans J, van B A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; (10): 505-520.
88. Kluytmans-Vandenbergh M F, Kluytmans J A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect* 2006; (12 Suppl 1): 9-15.
89. Koopman J. *Infection Transmission Science and Models*. *Japanese Journal Infectious Diseases* 2005; (58): S3-S8.
90. Korn G, Martino M, Mimica I, Mimica L, Chiavone P, Musolino L. High Frequency of Colonization and Absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil . *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2001; (5): 1-7.
91. Lamaro-Cardoso J, Castanheira M, Oliveira R, Silva S, Pignatari A, Mendes R, Pimenta F, Andrade A. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007; (57): 467-470.
92. Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Current Opin Microbiology* 2007; (10): 428-435.
93. Loeb M, Mai C, Eady A, Walkers-Dilks C. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
94. Loveday H P, Pellowe C M, Jones S R, Pratt R J. A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). *J Hosp Infect* 2006; (63 Suppl 1): S45-S70.
95. Lowy F D. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; (339): 520-532.
  96. Lowy F D. Staphylococcal Infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. (Eds. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J). New York: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008; 17th.
  97. Lucet J C, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; (163): 181-188.
  98. MacKenzie F M, Bruce J, Struelens M J, Goossens H, Mollison J, Gould I M. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2007; (13): 269-276.
  99. MacKinnon M M, Allen K D. Long-term MRSA carriage in hospital patients. *Journal of Hospital Infection* 2000; (46): 216-221.
  100. Marschall J, Muhlemann K. Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factors for acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 1206-1212.
  101. Marshall C, Harrington G, Wolfe R, Fairley C K, Wesselingh S, Spelman D. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; (24): 322-326.
  102. Maudsley J, Stone S P, Kibbler C C, Iliffe S R, Conaty S J, Cookson B D, Duckworth G J, Johnson A, Wallace P G. The community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in older people living in their own homes: implications for treatment, screening and surveillance in the UK. *J Hosp Infect* 2004; (57): 258-262.
  103. McBryde E S, Pettitt A N, McElwain D L. A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: predicting the impact of interventions. *J Theor Biol* 2007; (245): 470-481.
  104. McGinagle K L, Gourlay M L, Buchanan I B. 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): 1717-1725.
  105. MENDOZA N. C, BARRIENTOS M. C, PANIZZA F. V, BEATRIZ CONCHA R, PATRICIO ROMERO P, CRISTINA BARAHONA F, ERNA RAHMANN P, SERGIO MONTEALEGRE M. Prevención de la infección



- intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante el manejo de portadores. *Rev chil infectol* 2000; (17): 129-134.
106. Mertz D, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battegay M, Fluckiger U, Widmer A F. Exclusive *Staphylococcus aureus* throat carriage: at-risk populations. *Arch Intern Med* 2009; (169): 172-178.
  107. Milstone A M, Song X, Beers C, Berkowitz I, Carroll K C, Perl T M. Unrecognized burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* carriage in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; (29): 1174-1176.
  108. Moore C, Dhaliwal J, Tong A, Eden S, Wigston C, Willey B, McGeer A. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acquisition in roommate contacts of patients colonized or infected with MRSA in an acute-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; (29): 600-606.
  109. Moran G J, Amii R N, Abrahamian F M, Talan D A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis* 2005; (11): 928-930.
  110. Moreira M, Medeiros E A, Pignatari A C, Wey S B, Cardo D M. [Effect of nosocomial bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality and length of hospitalization]. *Rev Assoc Med Bras* 1998; (44): 263-268.
  111. Morgan D J, Diekema D J, Sepkowitz K, Perencevich E N. Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature. *Am J Infect Control* 2009; (37): 85-93.
  112. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan P T, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; (58): 878-881.
  113. Mylotte J M, Goodnough S, Tayara A. Antibiotic-resistant organisms among long-term care facility residents on admission to an inpatient geriatrics unit: Retrospective and prospective surveillance. *Am J Infect Control* 2001; (29): 139-144.
  114. Neuhauser D. Florence Nightingale gets no respect: as a statistician that is. *Quality & Safety in Health Care* 2003; (12): 317.
  115. Newsom S W B. Ogston's Coccus. *J Hosp Infect* 2008; (70): 369-372.
  116. Nickerson E K, West T E, Day N P, Peacock S J. *Staphylococcus aureus* disease and drug resistance in resource-limited countries in south and east Asia. *Lancet Infect Dis* 2009; (9): 130-135.
  117. Nilsson P, Ripa T. *Staphylococcus aureus* Throat Colonization Is More Frequent than Colonization in the Anterior Nares. *J Clin Microbiol* 2006; (44): 3334-3339.

118. Noakes T D, Borresen J, Hew-Butler T, Lambert M I, Jordaan E. Semmelweis and the aetiology of puerperal sepsis 160 years on: an historical review. *Epidemiol Infect* 2008; (136): 1-9.
119. Oie S, Suenaga S, Sawa A, Kamiya A. Association between isolation sites of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients with MRSA-positive body sites and MRSA contamination in their surrounding environmental surfaces. *Jpn J Infect Dis* 2007; (60): 367-369.
120. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor A E. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; (20): 473-477.
121. Patel M, Weinheimer J D, Waites K B, Baddley J W. Active surveillance to determine the impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on patients in intensive care units of a Veterans Affairs Medical Center. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2008; (29): 503-509.
122. Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990; (28): 1898-1902.
123. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger T V. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999; (159): 821-826.
124. Que T L, Ho P L, Yip K T, Ng H L, Leung F Y, Lai K K, Yuen K Y. Three-year study of targeted screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; (22): 268-270.
125. Raboud J, Saskin R, Simor A, Loeb M, Green K, Low D E, McGeer A. Modeling Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to a Hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005; (26): 607-615.
126. Reed S D, Friedman J I Y, Engemann J J, Griffiths R I, Anstrom K J, Kaye K S, Stryjewski M E, Szczech L A, Reller L B, Corey G R, Schulman K A, Fowler V G. Costs and Outcomes Among Hemodialysis-Dependent Patients With Methicillin-Resistant or Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005; (26): 175-183.
127. Ribeiro J, Boyce JM, Zancanaro PQ. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Among Patients Visiting the Emergency Room at a Tertiary Hospital in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005; (9): 52-55.
128. Richet H M, Benbachir M, Brown D E, Giamarellou H, Gould I, Gubina M, Heczko P, Kalenic S, Pana M, Pittet D, Redjeb S B, Schindler J, Starling C, Struelens M J, Witte W, Jarvis W R. Are there regional variations in the

- diagnosis, surveillance, and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; (24): 334-341.
129. Ridenour G A, Wong E S, Call M A, Climo M W. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in the intensive care unit: implications for intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 271-278.
  130. Roberts S, West T, Morris A. Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in hospitalised patients. *New Zealand Medical Journal* 117[1195]. 2004.  
Ref Type: Journal (Full)
  131. Robicsek A, Beaumont J L, Paule S M, Hacek D M, Thomson R B, Jr., Kaul K L, King P, Peterson L R. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 2008a; (148): 409-418.
  132. Robicsek A, Suseno M, Beaumont J L, Thomson R B, Jr., Peterson L R. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol* 2008b; (46): 588-592.
  133. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and (semi)quantitative characterization of nasal and skin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *Int J Hyg Environ Health* 2004; (207): 51-55.
  134. Rosenthal V D, Maki D G, Mehta A, varez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F, Cuellar L E, Madani N, Mitrev Z, Duenas L, Navoa-Ng J A, Garcell H G, Raka L, Hidalgo R F, Medeiros E A, Kanj S S, Abubakar S, Nercelles P, Pratesi R D. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *Am J Infect Control* 2008; (36): 627-637.
  135. Sader H, Jones R, Gles A, Silva J, Pignatari A, SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; (8): 25-79.
  136. Safdar N, Bradley E A. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008; (121): 310-315.
  137. Saint S, Higgins L A, Nallamotheu B K, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *Am J Infect Control* 2003; (31): 354-356.
  138. Sakoulas G, Moellering Jr RC. Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Clin Infect Dis* 2008; (46): S360-367.

139. Salgado C D, Farr B M. What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 116-121.
140. Santos R, Mayo T, Siegel J. Active Surveillance Cultures and Contact Precautions for Control of Multidrug-Resistant Organisms: Ethical Considerations. *Clinical Infectious Diseases* 2008; (47): 110-116.
141. Sax H, Harbarth S, Gavazzi G, Henry N, Schrenzel J, Rohner P, Michel J P, Pittet D. Prevalence and prediction of previously unknown MRSA carriage on admission to a geriatric hospital. *Age Ageing* 2005; (34): 456-462.
142. Sax H, Hugonnet S, Harbarth S, Herrault P, Pittet D. Variation in nosocomial infection prevalence according to patient care setting: a hospital-wide survey. *J Hosp Infect* 2001; (48): 27-32.
143. Sax H, Pittet D. Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med* 2002; (162): 2437-2442.
144. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A, Lucet J C. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; (32): 1393-1398.
145. Selwyn S. Hospital infection: the first 2500 years. *J Hosp Infect* 1991; (18 Suppl A): 5-64.
146. Sherertz R J, Reagan D R, Hampton K D, Robertson K L, Streed S A, Hoen H M, Thomas R, Gwaltney J M, Jr. A Cloud Adult: The *Staphylococcus aureus*-Virus Interaction Revisited. *Ann Intern Med* 1996; (124): 539-547.
147. Shinefield H R, Ruff N L. Staphylococcal infections: a historical perspective. *Infect Dis Clin North Am* 2009; (23): 1-15.
148. Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; (35): S165-S193.
149. Simor A E, Daneman N. *Staphylococcus aureus* decolonization as a prevention strategy. *Infect Dis Clin North Am* 2009; (23): 133-151.
150. Smith D L, Dushoff J, Perencevich E N, Harris A D, Levin S A. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; (101): 3709-3714.
151. Smith D L, Levin S A, Laxminarayan R. Strategic interactions in multi-institutional epidemics of antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; (102): 3153-3158.

152. Stelfox H T, Bates D W, Redelmeier D A. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* 2003; (290): 1899-1905.
153. Struelens M J, Hawkey P M, French G L, Witte W, Tacconelli E. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. *Clin Microbiol Infect* 2009; (15): 112-119.
154. Swartz M N. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; (91): 2420-2427.
155. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61, 26-38. 2008.  
Ref Type: Journal (Full)
156. Tacconelli E, Pop-Vicas A E, D'Agata E M. Increased mortality among elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2006; (64): 251-256.
157. Tarzi S, Kennedy P, Stone S, Evans M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J Hosp Infect* 2001; (49): 250-254.
158. Teare E L, Barrett S P. Is it time to stop searching for MRSA? Stop the ritual of tracing colonised people. *BMJ* 1997; (314): 665-666.
159. Teare E, Barret S. Controversies: Is it time to stop searching for MRSA? Stop the ritual of tracing colonised people. *BMJ* 1997; (314): 665.
160. Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron A J. The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. *Epidemiol Infect* 2008; (136): 289-298.
161. Tiemersma E W, Bronzwaer S L, Lyytikainen O, Degener J E, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monen J, Witte W, Grundman H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis* 2004; (10): 1627-1634.
162. Tristan A, Ferry T, Durand G, Dauwalder O, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2007; (65 Suppl 2): 105-109.
163. Tumbarello M, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, Citton R, Spanu T, Leone F, Fadda G, Cauda R. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; (50): 375-382.
164. van Belkum A, Melles D C, Nouwen J, van Leeuwen W B, van W W, Vos M C, Wertheim H F, Verbrugh H A. Co-evolutionary aspects of human

- colonisation and infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2009; (9): 32-47.
165. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006216.
  166. Victora C, Habitch J, Bryce J. Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized. *American Journal of Public Health* 2004; (94): 400-405.
  167. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. NASAL CARRIAGE AS A SOURCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTEREMIA. *New England Journal of Medicine* 2001; (344): 11-16.
  168. Vonberg R P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Ruden H, Behnke M, Gastmeier P. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 1123-1127.
  169. Vriens M R, Blok H E, Gigengack-Baars A C, Mascini E M, van der W C, Verhoef J, Troelstra A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among patients after hospital discharge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; (26): 629-633.
  170. Warren D K, Guth R M, Coopersmith C M, Merz L R, Zack J E, Fraser V J. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; (27): 1032-1040.
  171. Warshawsky B, Hussain Z, Gregson D B, Alder R, Austin M, Bruckschwaiger D, Chagla A H, Daley J, Duhaime C, McGhie K, Pollett G, Potters H, Schiedel L. Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: previous hospitalization is the major risk factor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; (21): 724-727.
  172. Weber J T. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; (41 Suppl 4): S269-S272.
  173. Wenzel R P, Reagan D R, Bertino J S, Jr., Baron E J, Arias K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998; (26): 102-110.
  174. Wertheim H F, Melles D C, Vos M C, van L W, van B A, Verbrugh H A, Nouwen J L. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005a; (5): 751-762.
  175. Wertheim H F, van Leeuwen W B, Snijders S, Vos M C, Voss A, Vandenbroucke-Grauls C M, Kluytmans J A, Verbrugh H A, van B A. Associations between *Staphylococcus aureus* Genotype, Infection, and In-Hospital Mortality: A Nested Case-Control Study. *J Infect Dis* 2005b; (192): 1196-1200.

176. Wertheim H F, Vos M C, Boelens H A, Voss A, Vandenbroucke-Grauls C M, Meester M H, Kluytmans J A, van Keulen P H, Verbrugh H A. 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* 2004a; (56): 321-325.
177. Wertheim H F, Vos M C, Ott A, van B A, Voss A, Kluytmans J A, van Keulen P H, Vandenbroucke-Grauls C M, Meester M H, Verbrugh H A. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004b; (364): 703-705.
178. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Medical Journal of Australia* 2001; (175): 264-267.
179. Williams V R, Callery S, Vearncombe M, Simor A E. The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2009; (37): 106-110.
180. Yalcin A. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J Med Sci* 2003; (57): 450-456.

**6. ARTIGO 1**

Prevalência e aquisição de colonização pelo MRSA em pacientes admitidos em hospital  
universitário no Brasil

Prevalence and acquisition of MRSA amongst patients admitted in a tertiary-care hospital in  
Brazil

*Helena Barreto dos Santos, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

*A ser submetido ao periódico: Journal of Hospital Infection*



Prevalence and acquisition of MRSA amongst patients admitted in a tertiary-care hospital in  
Brazil

Helena Barreto dos Santos, MD, MSc in Epidemiology

*Serviço de Emergência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Denise Pires Machado, MSc in Molecular and Cellular Biology

*Unidade de Microbiologia e Biologia Molecular - Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Suzi Camey, PhD in Statistics

*Instituto de Matemática- Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Ricardo de Souza Kuchenbecker, MD, PhD in Epidemiology

*Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Afonso Luis Barth, PhD in Clinical Microbiology

*Unidade de Microbiologia e Biologia Molecular - Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Universidade*

*Federal do Rio Grande do Sul*

*Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Mário Bernardes Wagner, MD, PhD in Epidemiology

*Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

*Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Corresponding author:

*Helena Barreto dos Santos*

*2340, Ramiro Bracellos St*

*CEP 90035-903 Porto Alegre, Brasil*

*phones: 00 55 51 33598022/00 55 51 37373704*

*e-mail: [hbsantos@hcpu.ufrgs.br](mailto:hbsantos@hcpu.ufrgs.br)*

## ABSTRACT

A study to determine baseline prevalence of MRSA colonization and risk factors associated at hospital admission and to estimate the incidence of colonisation could help to establish a policy for control of MRSA. We prospectively conducted an observational study, with randomly selected patients at admission in emergency room and clinical wards at a university-affiliated hospital. Nasal swabs were taken for identification of MRSA-colonized patients and detection of SCC*mecA* in positive cultures, at admission and weekly thereafter. Multivariable analysis was performed to identify risk factors for colonisation. After screening 301 adult patients and 189 paediatric patients the prevalence of MRSA at admission was 5.3% in the adult population, and 1.6% between the children. The risk factors associated with colonization, were age above 60 years ( $P=0.025$ ), and hospitalization in the previous year ( $P=0.023$ ). Incidence analysis was performed in 285 MRSA negative patients. Acquisition rate was 5.5/1,000 patient-days for adults (95%CI, 3.36 to 8.49), and 1.6/1,000 patient-days for children. The identification of MRSA carriers could help lessen colonisation pressure by using control measures, and decrease the high acquisition rate in these patients.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; prevalence; incidence; infection control;

## Introduction

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is cross-transmitted in hospital settings, and has a high impact on patient morbidity, mortality and also on the hospitalization costs. Worldwide, it is endemic in many healthcare facilities since the 1990's.<sup>1</sup> MRSA remains a major pathogen in nosocomial infections in developing countries<sup>2</sup> and in Latin America, according to SENTRY.<sup>3</sup>

The fact that a patient can harbour MRSA at hospital admission has consequences not only on the choice for the treatment of this patient, but it also impacts on the effectiveness of the infection control in the hospital. The colonisation pressure (CP) of MRSA can overcome other measures, keeping ongoing transmission of the pathogen.<sup>4</sup> According to this, guidelines aiming at controlling the spread of MRSA propose the systematic search for colonized patients and isolation and decolonization of them.<sup>5</sup> This policy has not been tested thoroughly in methodologically sound randomized trials, and most of the evidence comes from observational and quasi-experimental studies.<sup>6</sup> Also, there is concern regarding the burden of these measures and the lack of available rooms for isolation.<sup>7</sup>

Recently published trials came to different results. In one study, universal MRSA surveillance reduced the infection risk during hospitalization and 30 days after discharge<sup>8</sup>, while other study in an intensive care unit (ICU) did not show reduction of MRSA infection rates with screening and isolation of colonized patients.<sup>9</sup> Another study evaluated MRSA screening at admission in surgical patients in an endemic setting of MRSA, and also did not find decrease in surgical site infections and nosocomial acquisition of MRSA.<sup>10</sup> These different results could be attributed to many factors, ranging from methodological issues to the multifaceted nature of infection control practices and differences between the settings and patients.

In Brazil, MRSA is endemic in hospitals<sup>3</sup>, but few studies searched for MRSA colonisation. One study that screened patients in an emergency department found 0.7% of patients colonised with MRSA at admission.<sup>11</sup> In Intensive Care Units, one study reported 13% of patients colonised at admission<sup>12</sup>, and another<sup>13</sup> found 46% patients colonised. In this ICU, 51% of non-colonised patients acquired MRSA colonisation.<sup>13</sup>

We believe that the identification of baseline rates and the associated risk factors of colonization are necessary to estimate the burden of colonization and the demands for isolation facilities<sup>14</sup>, and help adopt a cost-effective strategy of patient screening which would take into consideration the patient's population prevalence and the structure of the hospital.<sup>15</sup>

This study aims to estimate the prevalence of MRSA colonisation and infection in clinical adult and paediatric patients, at hospital entrance and the incidence of colonisation and infection during hospitalisation, and the potential risk factors for both, in a hospital in Southern Brazil, in order to obtain information to support infection control planning for MRSA policy in the institution.

## **Methods**

### **Study Setting and Population**

Observational prospective cohort study performed in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, an urban tertiary-care public university-affiliated teaching hospital, with 749 beds, three adults ICU, one paediatric and one neonatal ICU. The hospital provides care in medical and surgical specialties. The infection control team performs hospital-wide healthcare-related acquired infection (HAI) surveillance in all the non-critical wards and ICU in the hospital. There is a protocol for VRE screening in patients transferred from other healthcare facilities, but we do not perform screening for MRSA colonisation. Patients with clinical cultures which

grew resistant micro-organisms were put in isolation precautions and isolation rooms, depending on the availability of the latter.

We randomly selected a population of adult (patients above 14 years old) and paediatric (14 years old or less) patients, in their first 72 hours of admission in the hospital. Patients were selected from Monday to Thursday, due to logistic reasons. In our hospital, patients admitted in weekdays are not different from those admitted in the weekends. Each of these days, one of the researchers (HBS) checked the admission list of the clinical and paediatric patients who had arrived in the previous day. Surgical, gynaecology/obstetric, neonatology or psychiatric patients were not included. Within patients admitted in the emergency room (ER), those who were supposed to stay for longer than 48h in the hospital were included in the list. Three adults and two children were randomly selected from this list every day, and informed consent was obtained from patients or their caregivers. When the patient could not sign the informed consent and we could not contact a caregiver, patients were substituted for another randomly selected patient from the list, whenever possible. Patients included in the study in a previous admission could be included again in case of readmission.

### **Data collection**

After the selection and informed consent signature, trained researchers obtained clinical information from medical records and from assistant healthcare workers. A standard form to register data was used. A sample from the anterior nares was collected to identify MRSA colonisation, with a swab moistened in sterile saline solution. Patients were followed until hospital discharge, with swabs collected weekly until reaching eight samples and, whenever possible, at the moment of discharge. Swab results were kept undisclosed until the end of the study. Charlson Comorbidity Score was used for risk adjustment.<sup>16</sup>

We also searched MRSA in clinical cultures collected as part of the usual care provided to the selected patients during hospitalisation.

### **Microbiologic Methods**

The swabs were transported in a commercial medium to the microbiology laboratory. All the samples were processed using a mannitol salt agar medium (Oxoid) with 6µg/mL of oxacillin. The plates of mannitol salt agar were incubated at 35C for 24 to 48 hours. Colonies with indication of mannitol fermentation were submitted to the coagulase test to confirm *S. aureus* identification.

For PCR detection of *SCCmecA*, the technique described by Vannuffel and cols<sup>17</sup> was used.

### **Definitions**

A patient was colonised when a screening specimen grew MRSA; and infected when a clinical specimen was positive for MRSA. Admission cultures were those taken until 72 hours after hospital entrance.

### **Statistical Analysis**

The study sample was stratified in two groups, adult and paediatric and we calculate a sample size of 300 for the adults and 200 for the paediatric patients. Sample size was calculated with EpiInfo 6.0, considering a prevalence of 5% of colonised patients at admission. When data for the entire sample were shown, the results of the strata were weighted in agreement with the percentage of clinical adult and paediatric patients in hospital.

Analyses were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc.). We use chi-square tests for categorical variables, and the *Student's t-test* or the *Mann-Whitney U test* for continuous variables for univariable analysis. To determine potential risk factors for colonisation at admission or acquisition of colonisation, we performed, respectively, Poisson

regression with robust variance and survival analysis with Cox Regression. The multivariable analysis included variables with  $P < 0.20$  in the univariable analysis. The study was submitted and was approved by Ethics Committee of the institution (project number 05-341), and was approved.

## Results

From May, 2006 to March, 2007, 1,561 patients met the inclusion criteria, and 580 were selected (Figure). The final sample consisted of 490 patients (301 adults, 189 children). For incidence analysis, 285 MRSA negative patients had at least a second swab and have had a negative culture at admission. There were 6,767 days of hospitalisation.

There were 16 adult patients colonised with MRSA at admission (5.3%; 95%CI, 3.1% to 8.5%), and two infected (blood and skin secretion). Three (1.6%; 95%CI 0.3% to 4.6%) paediatric patients were colonised and one infected (sputum) at admission. Standardized prevalence of MRSA at admission was 5.2% (95%CI, 4.3 to 6.1%). None of the patients with clinical cultures positive for MRSA at admission had positive nasal swabs, and none of the colonised patients developed a clinical infection with MRSA while hospitalized, although one of them received empirical vancomycin.

Table I shows the characteristics of the patients at admission, and the comparisons between positive and negative patients. For the children, none of the characteristics were associated with colonisation or infection with MRSA. Hospitalisation in the last year ( $P=0.012$ ) and age above 60 years ( $P=0.028$ ) were associated with colonization in adults.

Poisson regression for the adults included age above 60 y, previous admission, previous use of antibiotics and transfer from another hospital or from long term care facility; both age above 60 years and previous hospital admission were associated with an increased

risk of MRSA colonisation at admission (PR =2.9, 95%CI 1.1 to 7.6 and PR=5.4, 95%CI 1.3 to 23.4. respectively).

Table II shows incidence analysis. Standardized incidence of MRSA was 9.5% (95%CI 8.1 to 11.1). Rates were 5.5/1,000 patient-days for the adults (95%CI, 3.36 to 8.49), and 1.6/1,000 patient-days for the children (95%CI, 0.33 to 4.61).

The incidence of colonisation increased with increase length of stay, and it was statistically significant ( $P<0.001$ ). It was 3.4% in week two, 5.2% in week three, 2.8% in week four, 9.5% in week five, 0.0% in week six, 11.7% in week seven and 0.0% in week eight. The median of days from admission until positive cultures for children were 8 days, and 15 days for adults. Adult patients with positive screening cultures have spent a mean of 4.05 days (median, 3) in the emergency, while patients with negative cultures, 2.72 days (median, 2).( $P=0.147$ , Mann-Whitney test).

The crude survival analysis with adult patients could not identify any risk factors associated with acquisition of colonisation or infection; a multivariable analysis included Charlson Comorbidity Score (HR 1.09, 95%CI 0.74 to 1.60), presence of HIV infection (HR 1.19, 95%CI 0.141 to 10.10) and admission by ER (HR 3.00, 95%CI 0.68 to 13.63). None of them were associated with acquisition of MRSA.

We identify the genotype in 36 of the 41 patients with positive swabs. For the positive patients at admission, the *SCCmecA* genes present were type I in five patients and type III in eight. For the patients that acquired colonisation, there were *SCCmecA* type I in seven patients, *SCCmecA* type III in twelve and *SCCmecA* type IV in two.

## **Discussion**



Our study found a prevalence of MRSA colonisation at admission that is higher than a previous reported in acute patients in Brazil<sup>10</sup>, and may reflect the chronic nature of patients in a tertiary care hospital. Sixty four percent of our population has had at least one hospitalisation in the previous year, and this was associated with colonisation at admission. The results of SCC*mecA*, that mainly disclosed types associated with hospital strains, also confirms this profile. Moreover, the two strains with SCC*mecA* type IV acquired after admission are in agreement with a study that reported hospital dissemination of CA-MRSA in hospitals.<sup>18</sup>

However, even though 70% of all paediatric patients have been admitted in a hospital in the last year, and 19% of them had a neoplastic disease, the prevalence of colonisation proved to be low in children. In Brazil, a study also reported a low prevalence of MRSA in hospitalised children with less than five years (1%), and all strains harboured SCC*mecA* type III.<sup>19</sup> The small number of positive children do not allowed us to perform a multivariate analysis.

The two risk factors for colonisation at admission in the adult patients are reported in the literature.<sup>20</sup> We could not find association with HIV infected patients and patients in haemodialysis. This may be due to the small number of those patients in the studied population, and the lack of power to identify associations, what represents a limitation of our study. Another limitation may be related to the lack of association of previous drug use (i.e. antibiotic corticosteroids or immunosuppressors) and MRSA harbouring. This may reflect an information bias because most studied patients were not able to report the name or type of the drugs they have been using or had used in the recent past.

The high incidence of colonisation between hospitalised patients is a matter of concern. Other two studies in Brazil displayed also a high rate of colonisation<sup>12,13</sup>, although they were in ICU settings, where patients are more exposed to invasive procedures

(intravenous catheters, urinary catheters and mechanical ventilation) and have higher rates of colonisation. We could not identify any particular risk factor for this acquisition, but we followed a heterogeneous sample of patients, and the CCS could not be the best adjusting tool for use in studies with resistant pathogens.<sup>21</sup> Even though we did not find association with length of stay in survival analysis, the acquisition of colonisation increases with length of stay in the hospital, and this is in accordance with the fact that patients that remain longer in hospital are exposed for more interventions that could raise the risk of acquisition of a pathogen.

The number of colonised patients could have been underestimated due to the use of only one screening site. Also, we did not adjust for current use of prophylactic antibiotics used by oncologic patients (mainly, trimethopim-sulfamethoxazole), and so the impact it could have had in the colonisation. Indeed, some patients received vancomycin, because of suspected MRSA infection; it also could have biased the results of the nasal cultures, but the use of antimicrobial was not associated with colonisation.

Almost 40% of the original sample that tested negative at admission was discharged in the weekend, without a second swab. The lost patients have had a smaller length of stay and are less ill than the other patients and this could have overestimated the incidence.

One relevant aspect of the study is that most of colonised patients with MRSA spent more time in the ER before admission to an acute care ward than the uncolonized patients although this difference was not statistically significant. A Brazilian study observed that patients colonised or infected with multidrug-resistant bacterial organisms had a higher length of stay than controls in the ER, and a higher associated mortality.<sup>22</sup> The presence of colonised patients in a chronic overcrowded and understaffed ER may represent another substantial obstacle in the implementation of hospital infection control measures<sup>23</sup>, especially at the low resource settings, and thus requiring specific customized strategies.

According to our findings, our institution should be able to screen 78% of admitting patients. This seems to be a high number; if we consider isolating the patients while waiting the results of the cultures, we would put them in isolation in 24% of the days they were in hospital. But if we look at the colonisation rate (9.5%) found, this measure could help lessen colonisation pressure in the hospital. Another important point is that this new colonised patients probably will be readmitted, and keep the chain of MRSA transmission.

The results shown here may provide relevant information for the implementation of more targeted MRSA control policies (i.e. to specific groups of patients), and thus enabling the evaluation of the necessary resources that a particular hospital must invest to implement such interventions, especially in a context of limited financially and facilities resources.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We wish to thank Daniela Fuhro Vilas-Boas for the review of the manuscript

**FINANCIAL SUPPORT:** this study was supported by grants from CNPq – Brazilian Ministry of Education (ref number 481082/2004-2), and FIPE, GPPG, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ref number 04-505).

**POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST:** none declared

## **References**

1. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagöz S et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2005;5:653-663
2. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. American Journal of Infection Control 2008 Nov;36(9):627-37.
3. Sader HS, Jones RN, Gles AC, Silva JB, Pignatari AC, SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and

Brazilian Results for 1997 through 2001. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2004;8(1):25-79.

4. Williams VR, Callery S, Vearncombe M, Simor AE. The role of colonization pressure in nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Infect Control 2009 Mar;37(2):106-10

5. Humphreys H. National guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--what do they tell us? Clin Microbiol Infect 2007 Sep;13(9):846-53.

6. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. BMJ 2004 Sep 4;329(7465):533

7. Diekema DJ, Edmond MB. Look before you leap: active surveillance for multidrug-resistant organisms. Clin Infect Dis 2007 Apr 15;44(8):1101-7.

8. Robiscek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson Jr RB, Kaul KL et al. Universal Surveillance for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in 3 Affiliated Hospitals. Ann Inter Med 2008;148:409-418

9. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku et al. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care-units: prospective two-centre study. Lancet 2005;365:295-304

10. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-ClereC et al. Universal Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at Hospital Admission and Nosocomial Infection in Surgical Patients. JAMA 2008;299:1149-1157

11. Ribeiro J, Boyce JM, Zancanaro PQ. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Among Patients Visiting the Emergency Room at a Tertiary Hospital in Brazil. Braz J Infect Dis 2005;9:52-55

12. Cavalcanti SMM, França ER, Vilela MA, Montenegro F, Cabral C, Medeiros ACR. Comparative study on the prevalence of *Staphylococcus aureus* imported to intensive care units of a university hospital, Pernambuco, Brazil. Revista Brasileira de Epidemiologia 2006;9(4):436-46.

13. Korn GP, Martino MDV, Mimica IM, Mimica LJ, Chiavone PA, Musolino LRS. High Frequency of Colonization and Absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil . The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2001;5(1):1-7.

14. Fishbain JT, Lee JC, Nguyen HD, Mikita JA, Mikita CP, Uyehara CFT et al. Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: a Blinded Study to Establish Baseline Acquisition Rates. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:415-421

15. Haley CC, Mittal D, LaViolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley R. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection or Colonization Present at Hospital Admission: Multivariable Risk Factor Screening to Increase Efficiency of Surveillance Culture. J Clin Microbiol 2007;45(9):3031-3038.

16. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288-1294
17. Vannuffel, P., Gigi, J., Ezzedine, H., Vandercam, B., Delmee, M., Wauters, G., Gala, J. L. (1995). Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:2864-2867.
18. Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, Kaatz GW, McKinnon PS. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Oct;27(10):1025-31.
19. Lamaro-Cardozo J, Castanheira M, Oliveira RM, Almeida e Silva S, Pignatari ACC, Mendes RE et al. Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Children in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:467-470
20. Kluytmans J, van B A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; (10): 505-520.
21. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, Bradham DD, Furuno JP, Kaye KS, et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol* 2005 Mar 1;161(5):483-93
22. Dantas SRPE, Moretti-Branchini L. Impact of Antibiotic-Resistant Pathogens Colonizing the Respiratory Secretions of Patients in a Extended-Care Area of the Emergency Department. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:351-355
23. Clements A, Halton K, Graves N, Pettitt A, Morton A, Looke D, Whitby M. Overcrowding and Understaffing in Modern Health-Care Systems: key determinants in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Transmission. *Lancet Infect Dis* 2008;8:427-434.

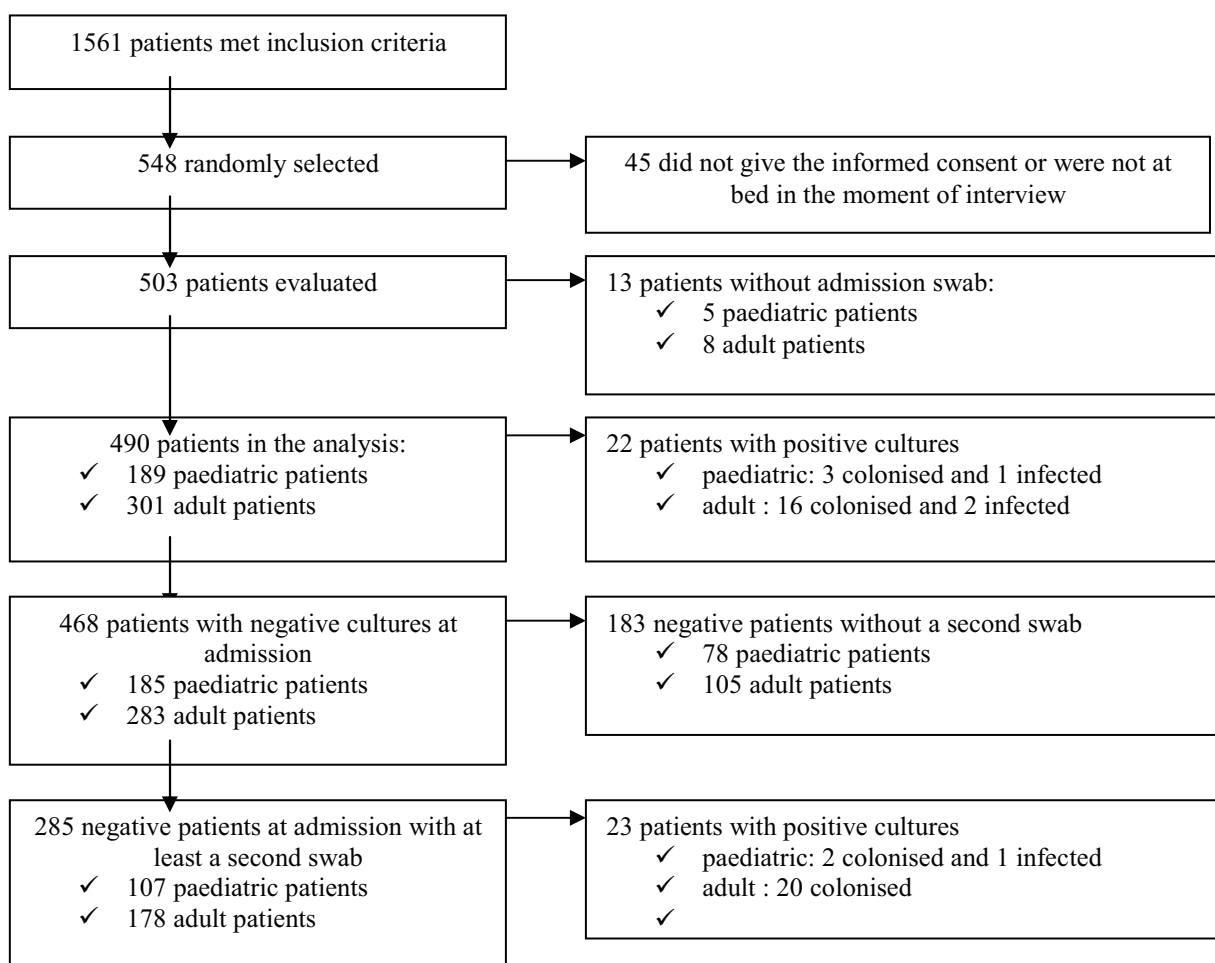


Figure – Patients' flow in the study

**Table I – Characteristics of admitted patients included in the study**

Variable	Paediatric patients			Adult patients		
	Negative (N=185)	Positive (N=4)	P value	Negative (N=283)	Positive (N=18)	P value
Male sex (%)	109 (58.6)	2 (50.0)	0.999	159 (56.2)	10 (55.6)	0.958
Mean age, years (SD)	3.9 (4.2)	7.7 (5.1)	0.075	54.0 (18.3)	59.8 (22.7)	0.201
Transfer (%)#	20 (10.8)	0 (0)	0.999	12 (4.2)	2 (11.1)	0.201
Admission by ER (%)	112 (60.5)	2 (50.0)	0.650	226 (79.9)	15 (83.3)	0.999
Median LOS, days (IQR)	8 (12)	11 (32)	0.197	11 (16)	14 (11.75)	0.438
Hospital admission last year (%)	129 (69.7)	4 (100)	0.321	167 (59.0)	16 (88.9)	0.012
Median N admissions(IQR)*	1.0 (2)	2.0 (4.5)	0.367	1 (2)	4(5)	<0.001
Ambulatory care (%)§	29 (15.7)	1 (25.0)	0.502	53 (18.7)	4 (22.2)	0.756
Previous MRSA (%)	30 (16.2)	2 (50.0)	0.134	23 (8.1)	1 (5.6)	0.999
Antimicrobials 2 wks before (%)	71 (38.4)	2 (50.0)	0.641	77 (27.2)	9 (50.0)	0.038
Corticosteroids 2 wks before (%)	33 (17.8)	1(25.0)	0.551	25 (8.8)	3 (16.7)	0.228
Immunosuppressors 2 wks before(%)	4 (2.2)	0 (0)	0.999	16 (5.7)	0 (0)	0.609
Skin lesions (%)	38 (20.5)	1 (25.0)	0.999	55 (19.4)	3 (16.7)	0.999
HIV infection (%)	5 (2.7)	0 (0)	0.999	31 (11)	1 (5.6)	0.704
Diabetes mellitus (%)	2 (1.1)	1 (25.0)	0.062	53 (18.7)	4 (22.2)	0.756
Any neoplasia (%)	35 (18.9)	1 (25.0)	0.574	86 (30.4)	5 (27.8)	0.815
Pulmonary disease (%)¶	8 (4.3)	1 (25.0)	0.179	30 (10.6)	1 (5.6)	0.705

ER: Emergency Room, LOS: length of stay, wks: weeks, MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* HIV: human immunodeficiency virus

# Transfer from another hospital or long term care facility

\* in patients with at least one admission in the last year

§ Ambulatory care due chronic condition: dialysis and/or chemotherapy and/or radiotherapy

¶ Cystic Fibrosis, Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**Table II – Characteristics of patients included in incidence analysis**

Variable	Paediatric patients			Adult patients		
	Negative	Positive	<i>P value</i>	Negative	Positive	<i>P value</i>
	(N=104)	(N=3)		(N=158)	(N=20)	
Male sex (%)	59 (56.7)	2(66.7)	0.999	91 (57.6)	11 (55.0)	0.825
Mean age, years (SD)	3.6 (4.0)	5.3 (4.5)	0.470	53.1 (17.9)	50.8 (14.7)	0.589
Admission by ER (%)	68 (65.4)	0	0.046	120 (75.9)	18(90.0)	0.254
Median LOS, days (IQR)	12.5 (12.0)	15(8.0)	0.319	15 (16.2)	27.5 (20.5)	0.038
Median LOS in the ER, days (IQR)	0 (1.0)	0(0.0)	0.367	2 (4.0)	3 (4.7)	0.147
Hospital admission last year (%)	72 (69.2)	3(100.0)	0.552	88 (55.7)	13 (65.0)	0.430
Median N of admissions(IQR)*	1 (3.0)	2(5.0)	0.329	1 (2.0)	1 (2.0)	0.563
Ambulatory care § (%)	20(19.3)	0	0.999	38 (24.1)	6 (30.0)	0.340
Mechanical ventilation (%)	5 (4.8)	0		10 (6.3)	2 (10.0)	0.628
Wards transfers (%)	22 (21.2)	1(33.3)	0.519	25 (15.8)	7(35.0)	0.057
Surgery (%)	5 (4.8)	0	0.999	25 (15.8)	2 (10.0)	0.742
Invasive procedures (%)	17(16.3)	0	1.000	48 (30.4)	6 (30.0)	0.999
Antimicrobial use (%)	74(71.2)	3 (100.0)	0.558	115 (72.8)	19 (95.0)	0.029
Deaths (%)	3 (2.9)	0	0.999	12 (7.6)	3 (15.0)	0.383
Skin lesions (%)	31 (29.8)	1(33.3)	0.999	36 (22.8)	7 (35.0)	0.229
HIV infection (%)	4(3.8)	0	0.999	18 (11.4)	6 (30.0)	0.022
Diabetes mellitus (%)	1(1.0)	0	0.999	27 (17.1)	2 (10.0)	0.537
Any neoplasia (%)	17(16.3)	0	0.999	53 (33.5)	9 (45.0)	0.311
Pulmonary disease (%)¶	27(25.9)	3 (100.0)	0.025	21 (13.3)	3 (15.0)	0.736
CCS median (IQR)	-	-	-	2(2.0)	2 (4.7)	0.065

ER: emergency room, LOS: length of stay; CCS: Charlson Comorbidity Score, HIV: human immunodeficiency virus,

IQR: interquartil range

# Transfer from another hospital or long term care facility

\*in patients with at least one admission in the last year

§ Ambulatory care for chronic condition: dialysis and/or chemotherapy and/or radiotherapy

¶ Cystic Fibrosis, Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Diseases



## RESUMO

Um estudo para estabelecer a prevalência basal de colonização MRSA na admissão e a aquisição de colonização durante a internação hospitalar, com os fatores de risco associados, poderia ajudar a estabelecer uma política de controle de MRSA. Um estudo prospectivo, observacional foi realizado, com pacientes selecionados aleatoriamente na admissão na emergência e em enfermarias clínicas em um hospital universitário. Amostras nasais foram coletadas na admissão e semanalmente, para a identificação de pacientes colonizados pelo MRSA e para detecção de *SCCmecA* nas culturas positivas. Uma análise de regressão múltipla foi realizada para identificar fatores de risco para colonização. Foram selecionados 301 pacientes adultos e 189 pediátricos; a prevalência de MRSA na admissão foi de 5,3% na população adulta, e 1,6% entre as crianças. Os fatores de risco associados com a colonização foram: idade acima de 60 anos ( $P=0,025$ ), e a internação no ano anterior ( $P=0,023$ ). A análise de incidência foi realizada em 285 pacientes negativos, a incidência de colonização entre eles foi de 9,5% deles. Esta incidência aumentou na medida em que aumentava o tempo de permanência. A identificação de portadores de MRSA pode ajudar a diminuir a pressão de colonização com a utilização de medidas de controle adequadas, e diminuir o alto índice de aquisição dos pacientes internados.

**Palavras-chave:** *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, prevalência, incidência, controle de infecção

**7. ARTIGO 2**

Efeitos adversos do isolamento de pacientes colonizados pelo MRSA pelo aumento da carga  
de trabalho

Detrimental effects of patient isolation in controlling MRSA due to an increased workload

*Helena Barreto dos Santos, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

*A ser submetido ao periódico: Nature*

Detrimental effects of patient isolation in controlling MRSA due to an increased workload

Martin Bootsma<sup>1,2</sup>

Helena Barreto dos Santos<sup>2,3</sup>

Ricardo de Souza Kuchenbecker<sup>3,4</sup>

Mario Bernardes Wagner<sup>3</sup>

Marc Bonten<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Science, Department of Mathematics, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>2</sup>Julius Center for Health Research and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht,

the Netherlands <sup>3</sup> Faculty of Medicine, Epidemiology Post-Graduation Program, Universidade

Federal do Rio Grande do Sul, Brazil <sup>4</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil <sup>5</sup>Department of

Medical Microbiology; University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

*Corresponding author:*

*Martin Bootsma*

*Utrecht Universit*

[M.C.J.Bootsma@uu.nl](mailto:M.C.J.Bootsma@uu.nl)

## ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the most important cause of infections acquired within healthcare facilities. These infections have been associated with increased morbidity, mortality and health care costs. Transmission of MRSA from patient to patient is considered the dominant mode of acquisition. Hand hygiene protocols and cohorting of patients and nurses are generally recommended to prevent transmission. The role of isolation of MRSA carriers is controversial, and its effect on prevention of MRSA infections varied between studies. The reasons for failure of patient isolation are not well understood.

Here we show that if patient isolation increases the workload of health care workers (reducing adherence to basic infection prevention protocols), implementation of isolation measures can – counter-intuitively - increase the prevalence of MRSA. In fact, the interaction between isolation and workload creates bistable states. This implies that implementation of isolation measures may have different outcomes depending on the workload of the health care workers and on the initial MRSA prevalence. Reduction of the workload is most cost-effective when aimed at preventing the transition from a low to a high-endemicity state.

**Key words:** hospital infections; mathematical model; workload

## INTRODUCTION

Since cross-transmission is the most important transmission mode for MRSA<sup>1,2</sup>, treating colonized patients in single-bed rooms with strict barrier precautions for health care workers (HCW) should, theoretically, be effective in limiting cross-transmission<sup>3,4</sup>. Moreover, the Scandinavian countries and the Netherlands have maintained a very low nosocomial prevalence of MRSA (<1%) in hospitals due to the so-called “Search & Destroy” policy<sup>5</sup>. This nation-wide implemented infection control policy is based on patient isolation of MRSA carriers, and confirms the wide-held believe that isolation should be effective<sup>6,7</sup>. However, well-designed clinical trials in endemic settings yielded highly different results with regard to the effectiveness of patient isolation in controlling MRSA infections<sup>8-10</sup>. Patient isolation also requires additional resources (such as gowns, gloves), additional nursing time and single room assignments, which may require changes in hospital procedures and/or architectural and constructional modifications. These expenses may be prohibitively burdensome to health care facilities serving large underserved communities or hospitals in countries with limited resources. Moreover, isolation can also be deleterious for patients<sup>11-14</sup> as HCW tend to visit isolated patients less often.

Few studies have considered the effects of the time that isolation protocols demand on the efficacy of the transmission control measure. Yet, associations between a higher workload of nurses and higher incidences of adverse events, including infections, have been demonstrated repeatedly<sup>15-17</sup>. In particular, understaffing decreases the quality of patient care through reduced hand hygiene compliance<sup>18</sup>. As implementation of barrier precautions or isolation procedures increases the (perception of) workload of HCW, it may well reduce adherence to hand hygiene protocols and may negatively impact infection containment. Here

we present a deterministic mathematical model with which we identify conditions in which isolation of colonized patients increases rather than decreases transmission of MRSA and we use a stochastic counterpart of the model to test the robustness under stochastic fluctuations.

## METHODS

In the model, patients are either colonized ( $C$ ) with MRSA or uncolonized and susceptible ( $U$ ). Colonization is detected at rate  $\phi$ . Detected carriers are isolated ( $I$ ) which reduces their infectivity with a factor  $k$ . Uncolonized patients acquire colonization at rate  $b(C+kI)$ . Both  $b$  and  $k$  depend on the workload of the HCW ( $w$ ) which consists of three parts (a) activities directly related to patient care ( $w_b$ ) (b) basic hygienic measures ( $w_h$ ), and (c) additional measures per patient in isolation ( $w_iI$ ) ( $w=w_b+w_h+w_iI$ ). Patients are discharged at rate  $1/d$  and are immediately replaced by newly admitted patients of whom a fraction  $f$  is colonized on admission. This leads to:

$$U' = -b(w)U(C+k(w)I) + (1-f)/d(C+I) - f/d U$$

$$C' = b(w)U(C+k(w)I) - (1-f)/d C + f/d (U + I) - \phi C$$

$$I' = \phi C - I/d$$

The maximal workload that all available HCW can perform ( $n$ ) should be sufficient to deliver basic care ( $n \geq w_b$ ). If  $n \geq w$ , the efficacy of isolation and hand hygiene is optimal. When HCW cannot adhere to both the isolation and the hand hygiene protocol ( $w_b \leq n \leq w$ ), we assume that the efficacy of isolation and hand hygiene will be reduced according to:

$$e(w) = \min\{1, (n - w_b)/(w_h + w_iI)\}$$

$$b(w) = b^{\max} - e(w)(b^{\max} - b^{\min})$$

$$k(w) = 1 - e(w)(1 - k^{\min})$$

We also performed a sensitivity analysis and a stochastic counterpart of the model that are described in the supplementary material. In the table 1, we show the parameters and their default values.

## RESULTS

As long as HCW can adhere to both the hand hygiene and the isolation protocol, a higher isolation rate, e.g., more surveillance, decreases MRSA prevalence. The different scenarios occur once HCW cannot adhere to both protocols (Figure 1). Depending on the parameter values, stable equilibria can arise and disappear with an increasing isolation rate. Here, we describe the 4 most relevant scenarios (see supplementary material for other scenarios).

In the first scenario (Figure 2a), when isolation measures are relatively effective compared to hand hygienic measure a higher isolation rate always reduces transmission.

In the second scenario (Figure 2b), a moderate isolation rate negatively impacts on MRSA prevalence. Here the model predicts that as long as isolation rates are sufficiently high, i.e., with regular surveillance, two stable equilibria exist: if augmented isolation measures are introduced when MRSA prevalence still is low, these measures will maintain a low prevalence. Only few patients need to be isolated, and hence, the quality of hand hygiene remains sufficiently high. However, when isolation measures with similar intensity are introduced when MRSA prevalence is high, the level of hand hygiene drops because of the increased workload, and, as a result, MRSA prevalence will rapidly increase.

In the third scenario (Figure 2c), isolation will be effective and will remain effective even with high isolation rates, although a second, high-endemic, stable equilibrium exists if the isolation rate exceeds a critical value.

In the fourth scenario (Figure 2d), isolation will be effective, but there is a threshold level for the number of patients isolated. With higher isolation rates, a further increase in isolation increases MRSA prevalence drastically. In this scenario there is a second, high-endemic stable equilibrium, which will exist with higher isolation rates. In that phase, patient isolation will negatively impact MRSA prevalence.

The conditions for which an increase in isolation is effective, i.e., that MRSA prevalence reduces, are depicted in Figure 3 for the scenarios of Figure 2a-d. As long as HCW can adhere to both hand hygiene and isolation protocols, more isolation will be effective (black area in Figure 3). When this is not the case, more isolation may still be effective, but only if either the MRSA prevalence is relatively low or a relatively large fraction of the colonized patients has already been isolated. Similar results are obtained for the stochastic model (Supplementary Figure 6).

In the deterministic model, the system will always converge towards a stable equilibrium. When two stable equilibria exist, the initial conditions will determine to which equilibrium the system will converge. However, hospital units are small and stochastic fluctuations will lead to transitions between the two modes of the bimodal distribution corresponding to the two stable equilibria. We, therefore, simulated the stochastic model (see supplementary material) with 20 patients per unit (see appendix) for the parameters of Figure 2c and 2d. We clearly see the appearance of a bimodal distribution when the isolation rate increases. This coincides with the two stable equilibria in the deterministic model. In both scenarios, the average prevalence is lowest for low isolation rates, because for higher isolation



longer periods with a high number of colonized patients (around the high-endemicity stable state) do exist.

To estimate the impact of reducing HCW workload, we simulated and compared four scenarios (Figure 5): a) no intervention, i.e., no isolation, b) twice weekly screening, e.g., on Monday and Thursday mornings, followed by isolation of all colonized patients, c) twice weekly screening followed by isolation of colonized patients but with the addition of an extra HCW once the number of isolated patients exceeds a threshold (the additional HCW will reduce workload in order to allow adherence to hand hygiene and isolation protocols), and the additional HCW leaves once the number of isolated patients is lower than another threshold, d) twice weekly screening with isolation of carriers but with a limited number of isolation beds (MRSA carriers are not isolated when all isolation beds are occupied). The underlying concept is that to reduce overall workload, additional staff is hired or an upper bound to the number of patients in isolation is set.

Without interventions, the mean MRSA prevalence will be 19.1% (Table 2). Implementation of scenario b (twice weekly surveillance and isolation) increases the mean prevalence to 48.7%, as the unit will frequently be in the bimodal distribution phase with a high number of colonized and isolated patients. The trough in the bimodal distribution of colonized patients in the unit occurs at 5 colonized patients. Adding one HCW (and thereby increasing  $n$ , so that  $w < n$ ) when the number of isolated patients is 5 or more (and maintaining additional staff until that number equals 4) reduces the mean prevalence to 12.2% at the cost of an additional HCW for, on average, 42.2 days per year divided over 14.3 episodes. The ultimate average number of isolation beds needed is lowest when a HCW is added when the number of patients in isolation is still low. The reduction in the number of acquisitions per day per additional HCW (which resembles the maximum benefit of the HCW added) is

highest when an additional HCW is hired when 5 or more patients are isolated. This intervention prevents the number of colonized patients to change from the low to the high endemic phase of the bimodal distribution.

Adding a HCW when the number of isolated patients exceeds 10 is less effective. Strategy d only reduces MRSA prevalence (as compared to doing nothing when 1 isolation bed is available) from 19.1 to 17.1%. This implies that for significant reductions in MRSA prevalence interventions are needed and isolation of patients as long as it does not reduce the quality of hand hygiene is not sufficient.

## **DISCUSSION**

The model presented provides several explanations for reported failures in controlling MRSA transmission despite introduction of preventive measures widely considered to be highly effective. Our observations that the beneficial effects of isolation disappear when the number of isolated patients increases can be used for the design of intervention strategies.

Critical variables include the workload of health care workers and the existing prevalence of a pathogen at the time that measures are introduced. Our results are intuitively explained by fundamental differences in the two most widely used infection control measures; hand hygiene and patient isolation. Adherence to hand hygiene is, as compared to patient isolation, a non-targeted measure that should be applied before and after contacting patients<sup>2</sup>. Yet, when the prevalence of a certain pathogen is low, the potential of hand hygiene to interrupt a transmission process is also low, and many procedures must be performed to interrupt a single transmission event. In contrast, patient isolation is targeted to colonized patients only and reduces the likelihood that a health care worker will transmit the pathogen to

the next patient who will, probably, be non-colonized. Therefore, even if adherence to (and thus efficacy of) hand hygiene is reduced and hand hygiene is intrinsically more effective in prevention of transmission than isolation measures, isolation can still be more effective in transmission prevention (see e.g., Figure 3). Even though, hand hygiene prevents transmission of multiple pathogens, and is therefore preferred over patient isolation for its generic effects.

The coexistence of two different stable equilibria for the same set of parameter values, shows that effects of interventions are not universal, but setting dependent. In real life, the prevalences of pathogens will vary extensively between units due to stochastic variations, and will be low at some points even if the average prevalence is high. For parameter values with two stable equilibria, i.e., a bimodal distribution in the stochastic model, a strategy to prevent the transition from the low endemicity to the high endemicity stable state is most effective. This coincides with a counter-intuitive strategy to apply the most stringent infection control practices when there are only few colonized patients in the unit. Introducing such interventions when the prevalence is high may render hardly any effects.

Little is known about quantitative effects of hand hygiene and isolation measures and the effects of HCW workload hereon. In one study isolation of colonized patients was associated with a 66% reduction in the MRSA transmission rate<sup>19</sup>, and in another study the transmission risk for MRSA was positively associated with a high workload<sup>20</sup>. In the latter ICU, the estimated  $R_0$ -value for MRSA (in absence of hand hygiene, isolation and other interventions) was 10 and the observed hand hygiene compliance was 59%. Yet, although hand hygiene was not performed in 41% of all opportunities, this measure still reduced transmission. On the other hand, full compliance to hand hygiene protocol does not guarantee 100% transmission prevention. If full compliance reduces the transmission risk with 99% - as compared to no hand hygiene - and contacts with imperfect compliance are 10 times more

likely to result in transmission as contacts with full compliance, hand hygiene may have reduced transmission 20 fold in this setting. With 75% compliance, as may be reachable in settings with a low workload, hand hygiene can reduce transmission even 30 fold.

The ratio of the time required for hand hygiene and the additional time associated with treatment of a patient in isolation is difficult to quantify<sup>21</sup>, not well known and will differ greatly between unit. Here, we have chosen a ratio of 2:3. An observational study in an ICU measured rates of contact between patients and HCW, and estimated that 100% compliance with hand hygiene would require 230 minutes per patient per day<sup>22</sup>. A cost-effectiveness analysis in an ICU directly observed time attributable to contact isolation precautions, and found an average nursing time of 16 minutes per day, and with full compliance with isolation precautions, 20 minutes<sup>23</sup>.

Association between hand hygiene compliance and workload is determined by many factors, and less compliance during periods of understaffing has been observed<sup>17</sup>. A relative increase in the time associated with hand hygiene or patient isolation will reduce the effectiveness of that intervention. However, bistability does exist, even if the additional time needed per isolated patients is 10 times higher than or twice as low as the time needed for hand hygiene.

In our model we assumed that microbiological tests to detect colonization were 100% specific with test results immediately available, and we did not include screening for colonization on admission. However, all mechanisms described, are equally true for admission screening or imperfect tests. Admission screening (and subsequent isolation if the patient is positive) is similar to increasing the probability of isolation (increasing  $\phi$ ) and will be beneficial if the workload is low enough to allow sufficient compliance to all infection control procedures. However, if the workload is already high, implementing screening and

isolation may, depending on the variables included in our model, have opposite effects. Therefore, mandatory isolation measures can only be advised when sufficient staffing levels can be guaranteed. Otherwise, measures which are intrinsically less effective but also less time-consuming may be preferred over intrinsic very effective but time-consuming measures.

## REFERENCES

1. Boyce, J. M. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* **48 Suppl A**, S9-14 (2001).
2. Pittet, D. *et al.* Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* **6**, 641-652 (2006).
3. Coia, J. E. *et al.* Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J. Hosp. Infect.* **63 Suppl 1**, S1-44 (2006).
4. Muto, C. A. *et al.* SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **24**, 362-386 (2003).
5. Wertheim, H. F. *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* **56**, 321-325 (2004).
6. Bootsma, M. C., Diekmann, O. & Bonten, M. J. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **103**, 5620-5625 (2006).
7. Cooper, B. S. *et al.* Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol. Assess.* **7**, 1-194 (2003).
8. Cepeda JA *et al.* Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study. *Lancet* **365**, 295-304 (2005).
9. Harbarth, S. *et al.* Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* **299**, 1149-1157 (2008).
10. Robicsek, A. *et al.* Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann. Intern Med* **148**, 409-418 (2008).

11. Saint, S., Higgins, L. A., Nallamotheu, B. K. & Chenoweth, C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *Am. J. Infect. Control* **31**, 354-356 (2003).
12. Tarzi, S., Kennedy, P., Stone, S. & Evans, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J. Hosp. Infect.* **49**, 250-254 (2001).
13. Kirkland, K. B. & Weinstein, J. M. Adverse effects of contact isolation. *Lancet* **354**, 1177-1178 (1999).
14. Stelfox, H. T., Bates, D. W. & Redelmeier, D. A. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* **290**, 1899-1905 (2003).
15. Saulnier FF *et al.* Assessing excess nurse work load generated by multiresistant nosocomial bacteria in intensive care. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **22**, 273-278 (2008).
16. Vicca AF Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J. Hosp. Infect.* **43**, 109-113 (1999).
17. Clements, A. *et al.* Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 427-434 (2008).
18. Pittet, D., Mourouga, P. & Perneger, T. V. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program. *Ann. Intern. Med.* **130**, 126-130 (1999).
19. Forrester, M. & Pettitt, A. N. Use of stochastic epidemic modeling to quantify transmission rates of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **26**, 598-606 (2005).
20. Grundmann, H., Hori, S., Winter, B., Tami, A. & Austin, D. J. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis.* **185**, 481-488 (2002).
21. Hughes M Nursing Workload: an unquantifiable entity. *Journal of Nursing Management* 317-322 (1999).
22. McArdle FI, Lee RJ, Gibb AP & Walsh TS How much time is needed for hand hygiene in intensive care? A prospective trained observer study of rates of contact between healthcare workers and intensive care patients. *Journal of Hospital Infection* **62**, 304-310 (2006).
23. Chaix, C., Durand-Zaleski, I., Alberti, C. & Brun-Buisson, C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* **282**, 1745-1751 (1999).

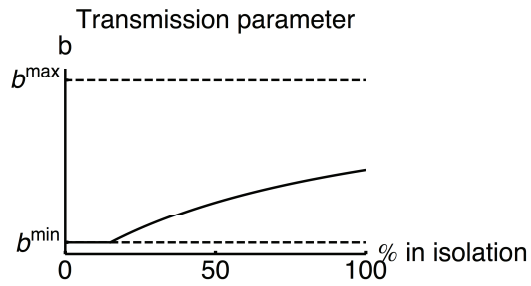


Figure 1: Typical shape of the transmission parameter ( $b$ ) as function of the fraction of the patients treated in isolation. As long as only few patients are isolated, the workload will be low, and the HCW can adhere to both the isolation and the hand hygiene protocol. When more patients are isolated, the HCW cannot adhere to both the hand hygiene and the isolation protocol, and as a result, the transmission parameter increases.

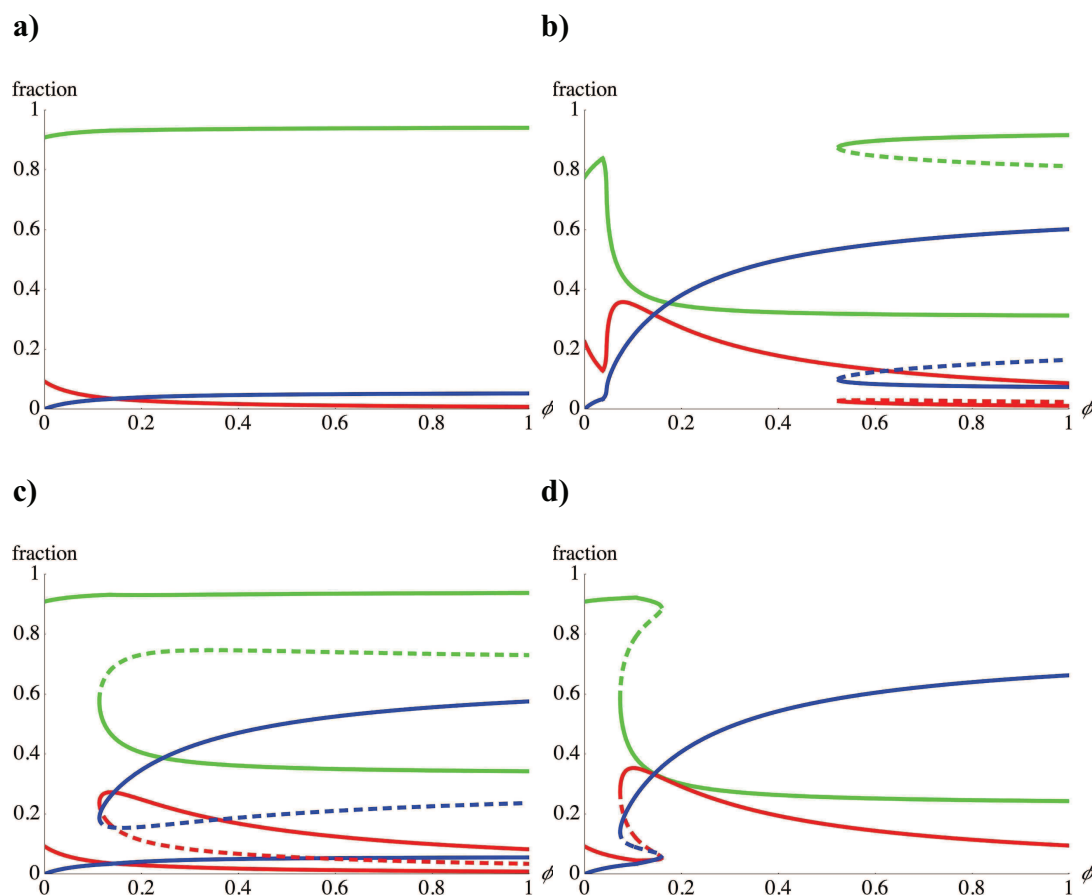


Figure 2: Prevalence of uncolonized (green), colonized but not isolated (red) and colonized and isolated (blue) patients as a function of the isolation rate ( $\phi$ ) of colonized patients. Solid lines represent stable equilibria, dashed lines unstable equilibria. Default parameters are  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_i=0.2$ ,  $w_f=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ ,  $R_0^{max}=5$ ,  $R_0^{min}=0.5$ ,  $k^{min}=0.15$ . **a)** For the default parameters isolation is an effective intervention measure. A higher isolation rate leads to a lower overall prevalence of resistance with 0% of colonized but non-isolated patients in the unit. **b)** Compared to the default parameters there is more transmission ( $R_0^{max}=10$  and  $R_0^{min}=1$ ) and the baseline level of resistance is higher (0.2 versus 0.1). More isolation is more effective as long as HCW can adhere to both isolation and hand hygiene protocols. When they start failing to adhere ( $\phi=0.02$ ), more isolation increases prevalence. For very efficient isolation strategies (such as surveillance on 4 out of 7 days or more often), a second stable equilibrium exists **c)** For  $R_0^{max}=10$  and  $R_0^{min}=0.5$  isolation can remain effective, even for high isolation rates, although a second stable equilibrium exists once  $\phi > 0.14$ . **d)** When we reduce the effect of isolation ( $k^{min}=0.5$ ,  $R_0^{max}$  and  $R_0^{min}$  are still 10 and 0.5 respectively) a higher isolation rate leads to less colonized patients as long as the isolation rate does not exceed  $\phi < 0.11$ . For higher isolation rates, more isolation leads to more colonized patients. For intermediate values of  $\phi$  ( $0.11 < \phi < 0.16$ ), there are two stable equilibria.



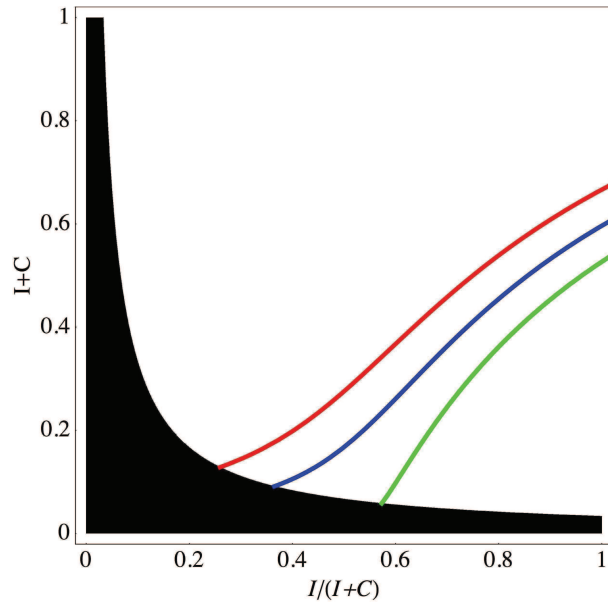


Figure 3: Parameter combinations of total prevalence ( $C+I$ ) and the fraction in isolation ( $I/(C+I)$ ) for which intensified screening and isolation reduces the average prevalence in the unit, for the scenarios of Figure 2. In the black area, HCW have time to adhere to both the isolation and the hand hygiene protocol and more isolation is always effective. For the scenario of Figure 2d, isolation is otherwise disadvantageous. The coloured curves correspond to different values of  $R_0^{min}$ , (red 1.5, blue 1, green 0.5) i.e., different values of the effectiveness of hand hygiene. In the red region, more isolation is only effective for the parameters of Figure 2a. In the blue region and with the settings of Figure 2a, 2b and 2c, more isolation is effective, for the parameters of Figure 2d, isolation is only effective in the green region.

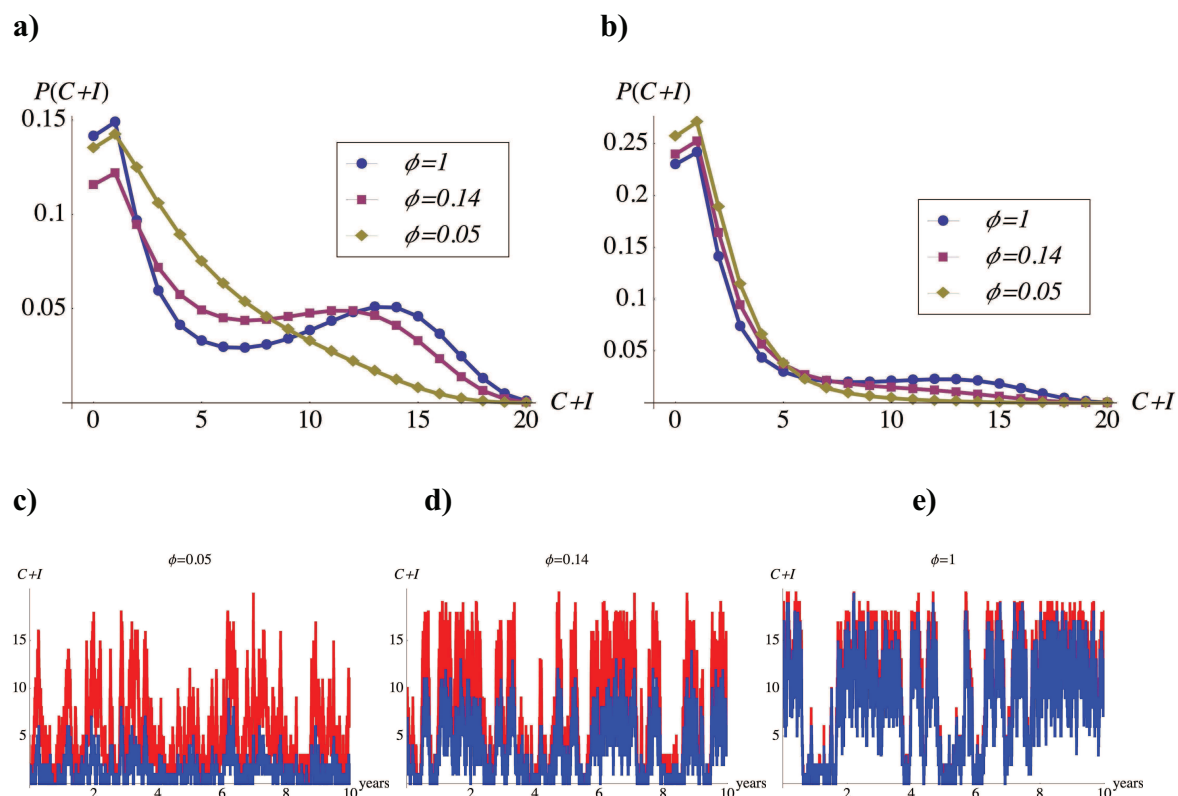
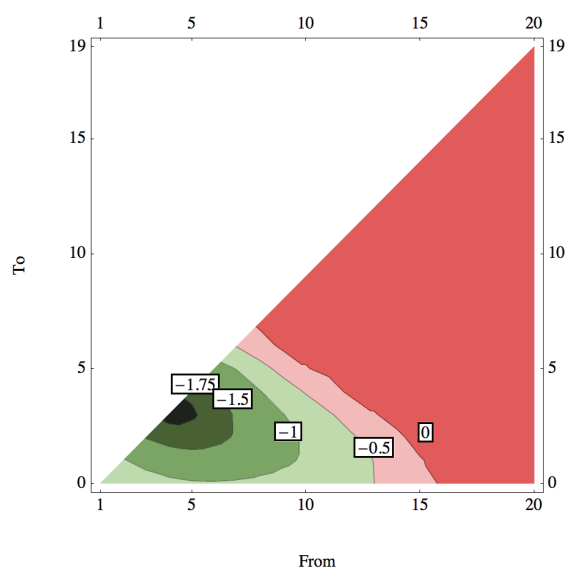


Figure 4: Effect stochastic fluctuations for an ICU of 20 beds, a) and b), equilibrium distribution of the number of colonized (isolated and non-isolated) patients for the parameters of Figure 2b) and 2c) respectively. For higher isolation rates, the bimodal distribution is clearly present.

The mean prevalence ( $C+I$ ) for  $\phi=0.05$ , 0.14 and 1 is 22%, 32% and 33% respectively for Figure a) and 10, 14 and 19% for Figure b).

Figure c-e represent the prevalence of colonization as function of the time (1 simulation, period of 10 years) for the parameters of figure 2b) for different values of the isolation rate  $\phi$ .

a)



b)

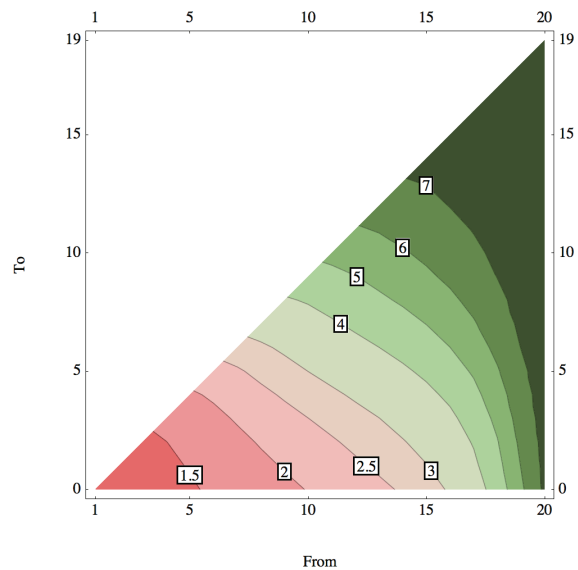


Figure 5: Effect of hiring of an additional HCW when a certain number of patients is in isolation (horizontal axes) until the number of patients in isolation drops below a certain number (vertical axes) for  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ ,  $R_0^{max}=10.5$ ,  $R_0^{min}=1.05$ ,  $k^{min}=0.2$ ,  $N=20$ , with twice weekly surveillance (3 and 4 days after previous surveillance). In a) we determined the number of acquisitions of colonization saved per day that an additional HCW is present compared to a unit which does not isolate at all. In b), the average number of isolation beds in use under different scenarios is depicted.

Table 1 - Parameters and symbols of the model, with their default value.

Symbol	Description	Default value
$U$	Uncolonized patients	
$C$	Unisolated colonized patients	
$I$	Isolated colonized patients	
$n$	Maximal amount of work that can be carried out by the HCWs	1.01
$w_b$	Amount of work for basic care of patients	0.8
$w_h$	Amount of work related to basic hygienic measures	0.2
$w_i$	Amount of work related to isolation measures if all patients are isolated	0.3
$d$	Mean length of stay	7
$f$	Fraction patients colonized on admission	0.05
$R_0^{max}$	Basic reproduction number without compliance to the hand hygiene protocol	10
$R_0^{min}$	Basic reproduction number with maximal compliance to the hand hygiene protocol	0.5
$b^{min}$	Transmission parameter with maximal compliance to the hand hygiene protocol	$R_0^{max}/d$
$\phi$	Rate at which colonized patients are detected as such and isolated	
$k^{max}$	Reduction in transmission rate for isolated patients with no compliance to isolation protocol (1=no reduction, 0=full prevention)	1
$k^{min}$	Reduction in transmission rate for isolated patients with maximal compliance to isolation protocol	0.15
$e$	Reduction factor in time spent on hand hygiene and isolation measures compared to time spent according to protocol	

Table 2 - Mean prevalence and isolation beds needed for several intervention strategies

Strategy	Prevalence *	Isolation beds*	Additional HCW§	Time additional HCW¶
No intervention	19.1%	n.a.	n.a.	n.a.
All colonized patients isolated	48.7%	7.6	n.a.	n.a.
Additional HCW from:				
5→4 isolated patients	12.2%	1.9	42.2	14.3
5→3 isolated patients	11.0%	1.7	47.2	9.2
5→2 isolated patients	10.2%	1.6	55.9	6.5
6→5 isolated patients	14.5%	2.3	39.8	15.0
6→4 isolated patients	13.0%	2.1	41.3	9.7
6→3 isolated patients	11.9%	1.9	45.2	6.8
4→3 isolated patients	10.2%	1.6	50.2	14.7
4→2 isolated patients	9.4%	1.5	62.0	9.5
3→2 isolated patients	8.7%	1.4	71.1	16.6
Max 5 isolation beds	34.4%	2.8	n.a.	n.a.
Max 4 isolation beds	30.3%	2.3	n.a.	n.a.
Max 3 isolation beds	25.7%	1.7	n.a.	n.a.
Max 2 isolation beds	21.0%	1.2	n.a.	n.a.
Max 1 isolation beds	17.1%	0.7	n.a.	n.a.

\* Values are means

§ Days with additional HCW per year

¶ Mean number of times an additional HCW hired per year

In all scenarios there is twice weekly screening of all patients (3 and 4 days after previous surveillance).  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_i=0.2$ ,  $w_r=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ ,  $b R_0^{max}=10.5$ ,  $R_0^{min}=1.05$ ,  $k^{min}=0.2$ ,  $N=20$ , twice weekly surveillance

**Appendix – Supplementary material**  
**Analysis of steady states**

$$0 = -b(w)U(C+k(w)I) + (1-f)/d(C+I) - f/d U$$

$$0 = +b(w)U(C+k(w)I) + f/d U - (1-f)/d C + f/d I - \phi C$$

$$0 = \phi C - I/d$$

$$U + C + I = I$$

If  $b(w)$  and  $k(w)$  do not depend on the workload, only one solution exists for which  $I$ ,  $C$  and  $U$  are all non-negative. This solution is a global attractor, i.e., independent of the initial conditions, the system will converge towards the equilibrium solution.

Suppose the efficacy of isolation and hand hygiene depends on the workload according to:

$$e(w) = \min\{1, (n - w_b)/(w_h + w_i I)\}$$

$$b(w) = b^{\max} - e(w)(b^{\max} - b^{\min})$$

$$k(w) = 1 - e(w)(1 - k^{\min}).$$

This is an appropriate model when HCW have no urgent activities, i.e., HCW can schedule all work optimally, and if  $n < w$ , HCW are always busy with activities. The work process of HCW could also be modelled as a queuing process, where the patients are the customers and the HCW the servers. Because even in intensive care units, almost all activities are non-urgent, we will not consider this queuing process here.

Substitution of  $I$  and  $C$ , leads to a fourth order polynomial equation in  $U$ . It can easily be shown that there are at most 3 real solutions in the interval  $(0,1)$ . Furthermore, all generic bifurcations as function of the isolation rate  $\phi$ , will be fold bifurcations (Kuznetsov, Y.A. Elements of applied bifurcation theory (third edition). Springer-Verlag New York, 2004), but cusp bifurcations do exist. As these are not very relevant from a medical point of view, we will focus on the fold bifurcations. Numerical analysis suggests that at most 3 bifurcations as function of the isolation rate  $\phi$  exist.

### Description of the stochastic model

We model a ward with  $N=20$  beds that are always occupied, i.e., the number of uncolonized ( $U$ ), colonized but not isolated ( $C$ ) and colonized and isolated patients ( $I$ ) equals 20. The probability per infinitesimal small time unit  $h$  that a transition occurs is given by:

$$P(U(t+h)=u-1, C(t+h)=c+1, I(t+h)=i | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) =$$

$$(b(w)u(c+k(w)i)+fu/d)h+o(h)$$

$$P(U(t+h)=u, C(t+h)=c-1, I(t+h)=i+1 | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) = \phi ch+o(h)$$

$$P(U(t+h)=u+1, C(t+h)=c-1, I(t+h)=i | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) = (1-f)/dch+o(h)$$

$$P(U(t+h)=u+1, C(t+h)=c, I(t+h)=i-1 | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) = (1-f)/dih+o(h)$$

$$P(U(t+h)=u, C(t+h)=c+1, I(t+h)=i-1 | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) = f/dih+o(h)$$

$$P(U(t+h)=u, C(t+h)=c, I(t+h)=i | U(t)=u, C(t)=c, I(t)=i) =$$

$$1-((b(w)u(c+k(w)i)+fu/d)+\phi c+(1-f)/dc+f/di)h+o(h)$$

Where the workload and the transmission and isolation efficacy parameters are defined as in the deterministic model, i.e.,

$$w=w_b+w_h+w_i I$$

$$e(w)=\min\{1, (n-w_b)/(w_h+w_i I/N)\}$$

$$b(w)=(b^{\max}-e(w)(b^{\max}-b^{\min}))/N$$

$$k(w)=k^{\max}-e(w)(k^{\max}-k^{\min})$$

### Conditions for more isolation to be efficient

To determine for which values of  $C$  and  $I$ , isolation is useful, we considered in the deterministic whether the substitution  $(C, I) \rightarrow (C-\varepsilon, I+\varepsilon)$  (for infinitesimal small  $\varepsilon$ ) increases or decreases the force of infection  $b(w)(C+k(w)I)$  upon uncolonized patients, and in the

stochastic model whether a substitution of an unisolated colonized patient by an isolated colonized patient reduces or increases the force of infection, which is the case if

In the deterministic model, isolation is beneficial, if HCW have time to adhere to both protocols ( $I < (n - w_b - w_h)/w_i$ ) or if the gain in transmission in reduction due to more isolation outweighs the negative effect of less time spend on hand hygiene

$$I > \frac{w_h (R_0^{\max} w_h (1 - k^{\min}) - (R_0^{\max} - R_0^{\min}) w_i (C + I) - (R_0^{\max} - R_0^{\min}) (1 - k^{\min}) (n - w_b))}{-w_i (R_0^{\max} w_h (1 - k^{\min}) - (R_0^{\max} - R_0^{\min}) w_i (C + I) + (R_0^{\max} - R_0^{\min}) (1 - k^{\min}) (n - w_b))}.$$

In Figure 3 I the article, we have plotted several curves which bound the region where more isolation is effective. Similar graphs exist for the stochastic model, which will depend on the number of beds in the unit. In Figure 6, we have plotted the results for an ICU of 10 and 20 beds. The results coincide rather well with the continuous model.

Another way to analyse the parameter values for which isolation may be useful, is a so-called bifurcation analysis. This corresponds to finding the parameters values for which the qualitative behaviour of the system changes from one subfigure of Figure 2 to another subfigure. To do this, we used the software *matcont* in MATLAB. For three values of the percentage of the patients who are colonized on admission (1%, 5% and 10%) and three values for the  $R_0$ -value with optimal adherence to the hand hygiene protocol (0.5, 1 and 1.5), we determined the bifurcation lines in the  $\Phi$ - $k^{\min}$ -plane (Figure 7).

### Other scenarios

In a small parameter domain, also a combination of Figure 2b and 2d can occur. For instance, when  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.08$ ,  $R_0^{\max}=10$ ,  $R_0^{\min}=0.5$ ,  $k^{\min}=0.08$ . (Figure 8a) It may even occur that a certain range of isolation/screening frequency is very bad, as only within that range, a high-endemic stable state coexists next to a low-endemic state, while for lower or higher isolation rates, only a low-endemic state exists ( $R_0^{\max}=10$ ,  $R_0^{\min}=0.5$ ,  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ , 1, 0.,  $k^{\min}=0$  (Figure 8b).



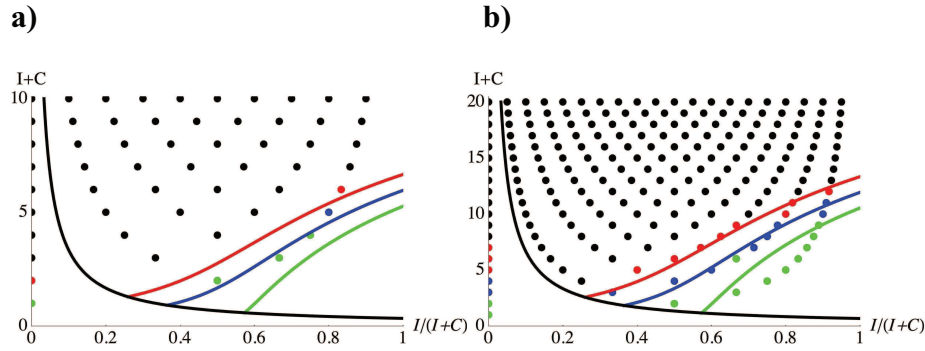
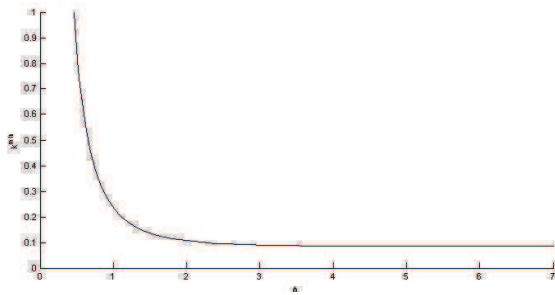
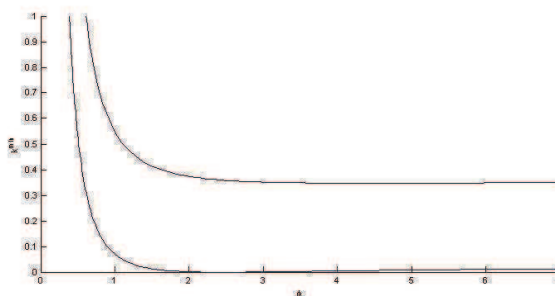


Figure 6: Combinations of the number of colonized patients and the fraction of patients in isolation for which additional isolation of one colonized patient is beneficial for an ICU of a) 10 beds and b) 20 beds.  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ ,  $R_0^{max}=10$ ,  $k^{min}=0.15$ . For black points, isolation increases the acquisition risk of uncolonized patients, for red points, isolation is beneficial if  $R_0^{min}=1.5$ , but not  $R_0^{min}=1.0$  or  $0.5$ . For blue points, isolation is beneficial when  $R_0^{min}=1.5$  or  $1.0$  but not when  $R_0^{min}=0.5$ . For green points, isolation is beneficial when  $R_0^{min}=1.5$ ,  $1.0$  or  $0.5$ . The lines correspond to the curves of the continuous case (infinite number of beds).

a)  $f=0.01$



b)  $f=0.05$



c)  $f=0.1$

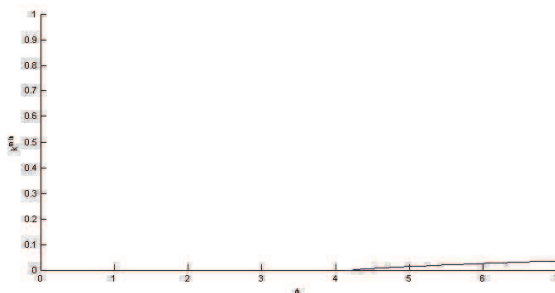


Figure 7: Bifurcation plot in the  $\Phi$ - $k^{min}$ -plane for several values of the fraction colonized patients on admission ( $f$ ).  $f=0.01$ ,  $0.05$ , and  $0.1$  in subfigures a-c respectively. Horizontal axis, the number of cultures performed per week, vertical axis  $k^{min}$ . In all subplots,  $R_0^{min}=0.5$ ,  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_h=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $R_0^{max}=10$ . With increasingly many colonized patients on admission, the qualitative behaviour changes and isolation policies which are effective for a low admission colonization frequency, becomes ineffective with higher values for admission colonization.

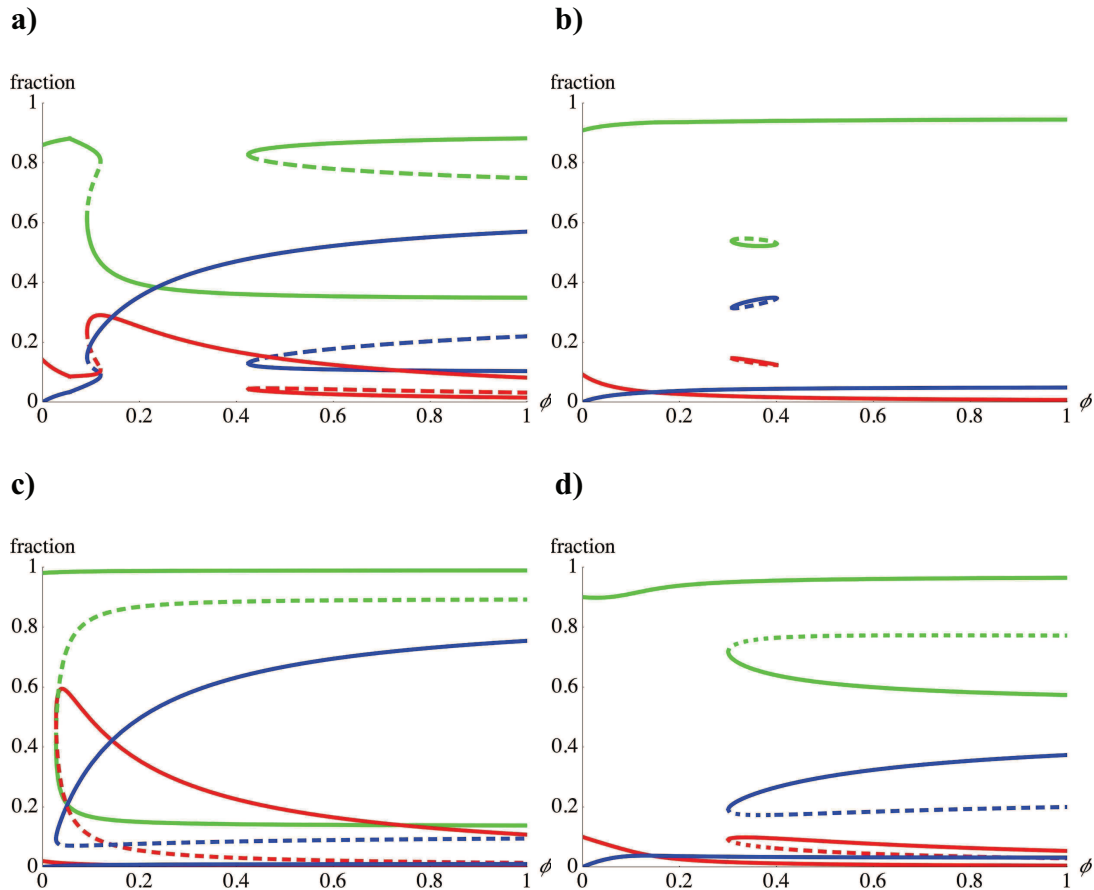


Figure 8: Additional bifurcation scenarios. Subfigures a) and b): qualitatively different scenarios than presented in Figure 1. Subfigures c) +d): Scenarios for different ratios of the times needed for hand hygiene and for isolation a) Also a combination of figure 1b) and 1d) can occur. For instance, when  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.08$ ,  $R_0^{max}=10$ ,  $R_0^{min}=0.5$ ,  $k^{min}=0.08$ . b) It may even occur that a certain range of isolation/screening frequency is very bad, as only within that range, a high-endemic stable state coexists next to a low-endemic state, while for lower or higher isolation rates, only a low-endemic state exists ( $R_0^{max}=10$ ,  $R_0^{min}=0.5$ ,  $n=1.01$ ,  $w_b=0.8$ ,  $w_b=0.2$ ,  $w_i=0.3$ ,  $d=7$ ,  $f=0.05$ ,  $1, 0.$ ,  $k^{min}=0$ ). c) Isolation requires 10 times more time than hand hygiene but is intrinsically effective:  $n=1.01$ ,  $w_b=0.98$ ,  $w_b=0.02$ ,  $w_i=0.2$ ,  $d=7$ ,  $f=0.01$ ,  $R_0^{max}=10$ ,  $R_0^{min}=0.5$ ,  $k^{min}=0.08$ . d) Additional time required for isolation equals half of the time needed for hand hygiene and isolation.

## RESUMO

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é a causa mais importante de infecções associadas à assistência à saúde. Estas infecções implicam aumento da morbidade, da mortalidade e os custos dos cuidados de saúde. A transmissão cruzada do MRSA entre pacientes é considerada o principal modo de aquisição. A higienização das mãos e a separação dos pacientes infectados, com a designação de profissionais de enfermagem exclusivos, são medidas sugeridas para prevenir a transmissão. O papel do isolamento de portadores de MRSA é controverso, e seu efeito sobre a prevenção de infecções por MRSA tem variado entre os estudos. As razões para o fracasso do isolamento do paciente no controle do MRSA não são bem compreendidos.

O objetivo do presente estudo é avaliar se isolamento de pacientes aumenta a carga de trabalho dos trabalhadores da saúde (por reduzir a adesão à medidas básicas de prevenção de infecção), e portanto se sua utilização pode ocasionar o aumento da prevalência de MRSA. O modelo proposto sugere que a aplicação de isolamento medidas pode ter resultados diferentes dependendo tanto da carga de trabalho dos trabalhadores da saúde, como da prevalência inicial MRSA. As medidas para redução da carga de trabalho foram mais efetivas quando implementadas para impedir a passagem de um estado uma baixa endemicidade para um de alta.

**Palavras-chave:** infecções hospitalares; modelos matemáticos; carga de trabalho

## **8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados obtidos a partir da coorte dos pacientes e do modelo proposto permitem que se estabeleça o contexto para o planejamento de ações de prevenção de infecções. As características do hospital, terciário, universitário e de referência regional, justificam o grande número de pacientes crônicos, que relataram reinternações frequentes. A prevalência de MRSA entre seus pacientes está de acordo com este perfil: a bactéria, já estabelecida endemicamente nos hospitais no Brasil, tem um reservatório comunitário de pacientes.

As implicações institucionais deste fato são várias: inicialmente, um sistema de aviso que possa informar uma infecção ou colonização prévia do paciente, já usado em muitos países, pode ajudar a diminuir a pressão de colonização que pacientes portadores, assintomáticos, podem exercer em um hospital. Outro aspecto é a decisão de adotar o rastreamento no momento da admissão em pacientes de grupos específicos, com maior risco de colonização. Considerando-se a realidade do sistema hospitalar público do país, com internações que são, na maioria das vezes, realizadas inicialmente em emergências superlotadas, a adoção do rastreamento não seria automaticamente acompanhado de isolamento dos pacientes até o resultado da cultura excluir a colonização, mas sim após o resultado da cultura revelar a colonização. Tal estratégia tem sido utilizada em alguns locais, e não parece ter comprometido o resultado do rastreamento diminuindo a transmissão do MRSA.

Obviamente, a condição de superlotação das emergências favorece a transmissão de bactérias entre os pacientes internados nesses locais, e este contexto deve ser avaliado ao se empregar medidas adotadas em outros países. Os resultados do modelo proposto sugerem que uma estratégia que inclua o isolamento de um número elevado de

pacientes resulta em aumento de prevalência da bactéria, provavelmente pela carga de trabalho extra que é imposta aos profissionais de enfermagem, impedindo-os de aderirem adequadamente a outras medidas básicas para a prevenção de infecções, sendo a mais importante a higienização das mãos.

A prevalência basal encontrada nesta população não foi diferente da encontrada em outros países que adotam uma política mais específica para o MRSA, como os Estados Unidos e a França. Entretanto, a incidência de novos colonizados durante a internação foi alta, semelhante à relatada em UTI em outros países. Não é possível afirmar que todos estes casos foram adquiridos por transmissão cruzada – a sensibilidade do rastreamento não é de 100%, portanto, alguns destes pacientes poderiam já estar colonizados no momento da admissão (o que aumentaria a prevalência basal que foi encontrada). Mas estes dados são importantes para ajudar a definir estratégias mais agressivas para o controle. Apesar da limitação de poder imposta pelo tamanho da amostra não ter permitido que se estudassem adequadamente os fatores de risco para a aquisição de colonização, é possível afirmar que medidas que diminuam o tempo de permanência dos pacientes nos hospitais podem contribuir para diminuir a pressão de colonização.

Cabe também ressaltar outro aspecto muito importante, esta que diz respeito à dinâmica de utilização dos recursos de saúde observada nos usuários do sistema de saúde no Brasil, que é baseada no uso de mais de um local para seu atendimento. Não é errado supor que muitas das internações prévias dos pacientes crônicos da coorte aconteceram em outros hospitais, o que significa dizer que somente uma estratégia intra-institucional não consegue intervir de forma adequada no problema. Tal situação tem sido observada em surtos de bactérias multirresistentes, que inicialmente são restritas a um hospital, mas disseminam-se em outros hospitais do sistema municipal e

regional de saúde. Ainda a respeito dessa utilização, devem-se considerar outras alternativas para a assistência de pacientes que necessitam de cuidados de longa permanência e cuidados paliativos - a desinstitucionalização dos mesmos pode diminuir a pressão de colonização dentro das instituições de cuidados para pacientes agudos. Obviamente, estas alternativas deverão contemplar todos os aspectos das políticas de controle de infecção.

A partir das considerações acima, não é errado dizer que no Brasil há necessidade urgente de uma política de regulação dos germes multirresistentes, que seja sistêmica e padronizada, com ações coordenadas regionalmente para monitoramento e adoção de medidas específicas de controle. O MRSA, assim como outras bactérias multirresistentes, comporta-se de forma endêmica nos estabelecimentos de saúde no país, impondo um custo grande a estas instituições, e aos pacientes. Um ganho suplementar desta política seria a possibilidade de se avaliar de forma multicêntrica e uniformizada o resultado de intervenções, melhorando a qualidade das evidências e o poder para avaliarem-se intervenções.

## ANEXOS

- a. Projeto de Pesquisa
- b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa
- c. Questionários / Formulários
- d. Logística do trabalho de campo
- e. Projeto para o “Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior” –  
“doutorado-sanduíche”



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE****Comissão de Controle de Infecção Hospitalar****PROJETO DE PESQUISA:**

**Prevalência e fatores de risco para colonização e infecção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) em pacientes clínicos adultos e pediátricos admitidos no do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, incidência de colonização e de infecção subseqüentes**

**EQUIPE DE PESQUISA:**

Mário Wagner (pesquisador responsável)

Ricardo Kuchenbecker

Afonso Barth

Helena Barreto dos Santos

Guilherme Becker Sander

Loriane Rita Konkewicz

Nádia Mora Kuplich

Márcia Rosane Pires

Rodrigo Pires dos Santos

Sandra Ludwig Gastal

Thalita Jacoby

Otávio Bittencourt

## I. JUSTIFICATIVA

O aumento da prevalência de cepas de bactérias multi-resistentes e, entre estas, as cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA), tem sido um desafio para o controle de infecção hospitalar mundialmente e no Brasil<sup>1,2,3,4,5,6</sup>, devido à morbi-mortalidade associada e ao aumento dos custos da assistência aos pacientes.

A pressão causada pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos é a principal causa de emergência de cepas de bactérias multi-resistentes<sup>7,8,9</sup>. Inicialmente restritas ao ambiente hospitalar, as cepas de MRSA têm sido cada vez mais encontradas colonizando ou infectando pacientes oriundos da comunidade<sup>10,11,12</sup>. Nestes pacientes os fatores de risco mais importantes identificados foram: (1) a internação hospitalar no último ano, (2) lesões e úlceras de pele, (3) uso de antimicrobianos nos últimos três meses, (4) infecção pelo HIV (5) moradores de residências geriátricas ou asilos<sup>11,13,14,15</sup>.

Uma vez introduzidas no ambiente hospitalar, seja por seleção de sub-população resistente em função do uso de antimicrobianos, seja pela internação de pacientes já colonizados, estas bactérias disseminam-se de várias maneiras dentro deste ambiente<sup>16,17</sup>, colonizando outros pacientes por transmissão cruzada principalmente através de profissionais de saúde<sup>18</sup>. A colonização por MRSA traz um risco maior de infecção subsequente comparativamente à colonização por *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível (MSSA)<sup>19</sup>. Evidências também demonstram o aumento de morbidade e mortalidade em pacientes infectados por MRSA nos hospitais, além do aumento dos custos associados à assistência dos mesmos<sup>20,21,22,23</sup>.

No Brasil e na América Latina, o estudo SENTRY, que reuniu dados relativos ao período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, identificou o *Staphylococcus*

*aureus* como agente etiológico mais freqüentemente isolado, identificado em 17,4% das infecções hospitalares ou comunitárias documentadas. Entre as cepas isoladas em infecções hospitalares no ano de 2001 no Brasil, 43,8% eram resistentes à oxacilina<sup>24</sup>. Em relação ao impacto do MRSA em pacientes oriundos da comunidade, há um estudo avaliando o efeito da internação em Serviço de Emergência na colonização por bactérias multi-resistentes, e posterior disseminação no ambiente hospitalar<sup>25</sup>.

Para diminuir a emergência e disseminação do MRSA, diferentes intervenções têm sido avaliadas. Estas devem envolver os aspectos críticos responsáveis pelo aumento da prevalência destas cepas<sup>26</sup>: (1) prevenção do surgimento de isolados de MRSA em pacientes portadores, (2) diminuição de colonização nos pacientes (já que o estado de portador usualmente precede a infecção<sup>27, 28, 29</sup>), (3) prevenção da infecção no paciente colonizado, (4) prevenção da transmissão paciente-a-paciente.

Dessa forma, as orientações atuais para o controle da colonização e infecção pelo MRSA em hospitais recomendam a busca ativa de portadores desde o momento da internação no hospital, precauções de barreira com isolamento do paciente colonizado ou infectado em quartos individuais ou em coortes e dão ênfase particular a higienização das mãos, entre as medidas de controle<sup>26</sup>.

A detecção de portadores de MRSA através de técnica de busca ativa, mediante a obtenção de culturas obtidas por *swab* nasal em pacientes com alto risco, é uma estratégia preconizada em situações de endemia<sup>30</sup>. Considera-se que a identificação de MRSA através de culturas clínicas positivas revela somente “a ponta do iceberg”. A respeito do isolamento de pacientes, entretanto, as evidências na literatura ainda não são consensuais, pois alguns autores sugerem que no âmbito de uma situação endêmica ainda não foram provadas a eficácia e efetividade do isolamento dos casos<sup>31, 28</sup>. Além disso, pode haver dificuldades operacionais para isolamento em quartos ou coortes,

quer pela indisponibilidade de leitos, quer pela lotação das enfermarias e unidades de tratamento intensivo<sup>32</sup>. Há também a preocupação com os potenciais riscos impostos pelo próprio isolamento aos pacientes: um estudo comparou pacientes internados isolados por doença infecciosa com pacientes não isolados e encontrou uma prevalência maior de eventos adversos preveníveis, menor frequência de documentação dos cuidados e insatisfação maior entre os pacientes isolados<sup>33</sup>.

A identificação molecular de cepas de MRSA e a caracterização da expressão do gene *mecA* tornou-se um instrumento indispensável no controle das infecções por este microrganismo, tanto em situações epidêmicas como endêmicas<sup>34,35</sup>, além de ajudar a diferenciar características de MRSA adquiridos na comunidade e estabelecimentos de saúde<sup>36</sup>. Desta forma, a metodologia de genotipagem tem ampla aplicação e foi incorporada no controle das infecções hospitalares por germes multi-resistentes, incluindo-se o MRSA, como uma vigilância epidemiológica molecular que permite elucidar e monitorar reservatórios e modos de disseminação de infecção e contribuindo para a compreensão da transmissão paciente-a-paciente.<sup>37</sup>

## II. A SITUAÇÃO NO HCPA

A superlotação de serviços de emergência é a realidade no Brasil e em muitos países<sup>38</sup>. Estudos têm demonstrado que a aglomeração em enfermarias é um fator de risco para as infecções por MRSA<sup>39,40,41</sup>, assim como em locais onde a assistência aos pacientes é mais intensa<sup>42</sup>. Outro aspecto a ser considerado é a evidência da baixa adesão às práticas para prevenção de infecção hospitalar entre profissionais de saúde de serviços de emergência, principalmente com relação à higienização das mãos, conforme relatado em alguns estudos<sup>18,43</sup>. Estes fatores podem contribuir para tornar

os serviços de emergência como um potencial reservatório e fonte de transmissão de MRSA dentro do hospital. Entretanto poucos estudos têm abordado a importância dos serviços de emergências na aquisição de MRSA ou outras espécies de bactérias multi-resistentes nos pacientes atendidos em hospitais.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre atende uma população com grande número de pacientes considerados de alto risco para colonização e infecção pelo MRSA. Além disso, a instituição apresenta índices endêmicos de infecção pela bactéria. A maior parte dos pacientes admitidos em enfermarias do hospital permaneceu, em média, dois dias no Serviço de Emergência. Esta permanência em ambiente com aglomeração de pacientes, sobrecarregando a equipe de trabalho, pode proporcionar uma taxa de transmissão alta entre os pacientes. Atualmente, a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPA não dispõe de dados precisos sobre a frequência de colonização por MRSA dos pacientes que são admitidos no hospital, assim como não tem dados sobre a frequência de transmissão do MRSA entre pacientes não colonizados, bem como o impacto desta colonização nas taxas de infecção hospitalar, pois a busca ativa de casos colonizados não é realizada no hospital. Atualmente, os casos de infecção por MRSA são monitorados pela CCIH, que isola os pacientes em quarto individual, sempre que possível. Na ausência de leitos de isolamento, os pacientes são identificados com placas sinalizadoras visando reforçar a adesão a medidas de contato, processo que envolve a comunicação da equipe assistente. A respeito do isolamento de pacientes, o hospital apresenta dificuldades logísticas dadas a insuficiência de leitos de isolamento para todos os pacientes com infecções clínicas.

Considerando-se a morbidade, mortalidade e custos da infecção hospitalar pelo MRSA, é necessário discutir a implantação de uma política de diminuição destas

infecções baseada nas evidências da literatura, contemplando as características próprias do hospital. O planejamento desta intervenção requer o dimensionamento da situação, ou seja, o conhecimento da prevalência tanto de colonização como de infecção pelo MRSA em pacientes que são admitidos no HCPA.

O presente projeto pretende medir a prevalência de colonização pelo MRSA em pacientes clínicos, adultos e crianças, admitidos no hospital. Além da prevalência basal, a amostra será avaliada prospectivamente em relação às taxas de aquisição de colonização nos pacientes não colonizados (incidência de colonização) e à incidência de infecção nos pacientes colonizados (desde a internação, ou durante a internação), assim como os fatores de risco associados.

Para fins da caracterização da frequência de colonização por MRSA, será utilizada metodologia de vigilância sentinela. Essa técnica de vigilância epidemiológica implica o rastreamento dos casos sem a identificação dos indivíduos avaliados. Estudos de vigilância epidemiológica através de abordagens “sentinela” objetivam coletar informações que permitam tecer inferências relacionadas à prevalência do agravo de interesse. Os indivíduos rastreados para a presença do MRSA não serão identificados até o final do estudo<sup>47</sup>. Estas informações permitirão o conhecimento sobre a prevalência e a transmissão basais do MRSA na instituição, de vital importância para a implantação de uma política de intervenção e controle desse agravo. A não identificação dos casos de pacientes colonizados pelo MRSA permitirá aos pesquisadores uma noção exata da magnitude e transcendência do fenômeno em estudo, condição *sine qua non* para a implantação de políticas eficazes. As cepas de MRSA detectadas serão identificadas por tipagem molecular, o que permitirá o estudo de rotas de disseminação do patógeno. Será avaliada também a relação custo-efetividade da busca ativa de pacientes colonizados por MRSA na admissão hospitalar

e da aplicação de precauções de contato no controle da infecção hospitalar por MRSA. O presente projeto é parte de um conjunto de iniciativas que perfazem uma política de vigilância epidemiológica de bactérias multirresistentes do HCPA. Tais iniciativas envolvem a identificação de casos de infecção e colonização de bactérias multirresistentes, a caracterização do perfil de resistência das bactérias aos antimicrobianos de uso corrente na instituição, além de ações de orientação e de estímulo à adesão a medidas de precaução entre os profissionais que atuam na assistência direta aos pacientes.

## **II. OBJETIVOS GERAIS**

Medir a prevalência de colonização e infecção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente em pacientes admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nas unidades clínicas de adultos e pediátricas, e a incidência de colonização e infecção subseqüentes nesta população.

## **III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Medir a prevalência basal de colonização por MRSA entre pacientes considerados de alto risco que internam no HCPA
- Identificação genética das cepas encontradas
- Identificar a taxa de transmissão de MRSA entre os pacientes internados
- Identificar a taxa de infecção entre os paciente colonizados
- Identificar fatores de risco associados coma incidência de colonização e de infecção

- Medir o tempo médio até a colonização/ infecção em pacientes negativos
- Avaliar o prognóstico dos pacientes colonizados/ infectados pelo MRSA
- Avaliar os custos da estratégia de rastreamento, incluindo a genotipagem
- Avaliar o custo do tratamento dos pacientes infectados com MRSA no HCPA

#### **IV. METODOLOGIA**

##### **Delineamento**

Estudo de coorte, prospectivo, em amostra aleatória de pacientes clínicos e pediátricos que são internados no HCPA, em enfermarias ou unidades de terapia intensiva. Os dados serão obtidos através de entrevista com o paciente, profissionais de saúde que prestam assistência ao mesmo e informações do prontuário clínico, através do preenchimento de um formulário padronizado. Será realizada vigilância cegada, pois os resultados das culturas dos *swab* nasais não serão divulgados aos pesquisadores até o final da coleta de dados dos pacientes, conforme Fishbain<sup>44</sup>. Para a realização da tipagem molecular das culturas positivas será usado o número de identificação do paciente no estudo. O rastreamento será realizado por um período máximo de oito semanas, mesmo que o paciente permaneça internado por período mais prolongado.

##### **Amostra**

Para a obtenção da prevalência basal, será utilizada amostra aleatória, por sorteio, de pacientes que são admitidos para internação na SO/SP do serviço de emergência. Para a avaliação prospectiva, serão seguidos aqueles pacientes que internarem nas enfermarias clínicas adultas e pediátricas, até o momento da alta ou óbito.

Para o cálculo da amostra, utilizou-se o programa EPIINFO, e considerou-se uma razão de *odds* de 6,0, prevalência de fatores de risco na população que varia entre 30 a



80%, prevalência de 5,0% de colonizados, além de acréscimo de 10% para perdas e 30% para controle dos fatores de confusão. Considerou-se nível de significância de 95% e poder de 90%. O número estimado foi de 360 pessoas.

### **Critérios de inclusão**

Pacientes admitidos para tratamento na SO/ SP do Serviço de Emergência do HCPA, com indicação de internação hospitalar nas unidades clínicas ou pediátricas, em enfermarias ou Unidades de Terapia Intensiva. O consentimento do paciente ou responsável em participar do estudo é condição indispensável. A indicação de internação será feita pelos médicos plantonistas do Serviço de Emergência.

### **Critérios de exclusão**

Serão excluídos pacientes que internarem na emergência com quadro clínico grave e possibilidade de óbito alta nas horas seguintes, ou que se recusarem a participar do estudo.

### **Desfechos a serem estudados**

1. Prevalência de colonização pelo MRSA, na admissão, avaliada por *swab* nasal.
2. Prevalência de infecção pelo MRSA no momento da internação, quando o paciente internar com quadro compatível, identificada por exame cultural solicitado pelo médico assistente no serviço de emergência.
3. Incidência de colonização/ infecção de MRSA nestes pacientes, avaliada através de *swab* nasal ou cultura positiva coletada a cada sete dias durante a internação do paciente.
4. Tempo até o momento da colonização e/ ou infecção
5. Identificação molecular das cepas cultivadas.
6. Prognóstico dos pacientes infectados com MRSA.

7. Caracterização dos níveis endêmicos das Doses Diárias Definidas de antimicrobianos durante o período do estudo
8. Custo do rastreamento (*swab*, cultura, genotipagem, custo do tempo despendido na coleta, custo das medidas adotadas pela CCIH para precauções).
9. Custo da assistência aos pacientes que desenvolvem infecção, medido pelo sistema próprio do hospital.

### **Variáveis Independentes**

1. Sexo
2. Idade
3. Nível Sócio-econômico
4. Local de origem: casa, asilo, enfermaria de outro hospital, UTI de outro hospital
5. Internação no último ano – período e local (emergência, enfermaria clínica ou cirúrgica, UTI)
6. Algum tratamento ambulatorial no último ano
7. Infecção por MRSA conhecida
8. Uso de imunossupressores imediatamente antes da internação
9. Uso de antibióticos na semana antes da internação
10. Presença de lesões de pele
11. Diagnóstico da internação: (CID)
12. Outros Diagnósticos: (CID)
13. Data internação na emergência
14. Data de internação na enfermaria ou UTI
15. Data de transferência para UTI, se for aplicável
16. Data de alta da UTI, se for aplicável

17. Data de alta ou óbito
18. Leito de internação
19. Infecção pelo MRSA, obtida por informação de cultura de qualquer material, solicitada pela equipe assistente, e local da infecção
20. Colonização ou infecção prévia por MRSA
21. Prescrição de antibiótico: quais, dose, por quanto tempo
22. Se infectado: tipo de precauções utilizadas
23. Uso de sondas urinárias, data inserção e retirada
24. Uso de cateteres venosos centrais, data inserção e retirada
25. Uso de cateteres arteriais, data de inserção e retirada
26. Uso de drenos, data inserção e retirada
27. Ventilação mecânica, data início e término
28. Uso de TET, sem Ventilação Mecânica, data de início e término
29. Surgimento de lesões de pele e escaras
30. Ocupação média da emergência no período do estudo
31. Ocupação média das enfermarias avaliadas no período do estudo
32. Razão entre o número de profissionais de enfermagem e pacientes internados nas enfermarias avaliadas no período do estudo
33. Data do diagnóstico da colonização
34. Data do diagnóstico da infecção

### **Análise Estatística**

Para o processamento informatizado dos resultados utilizar-se-á os *softwares EpiInfo 6.1, Microsoft Access 2.000; SPSS/PC+ for Windows 11.0 e Intercooled Stata 8.0* para armazenagem de dados e análise estatística. O HCPA já possui os *softwares* supracitados. Será realizada análise de sobrevivência considerando-se a variável tempo até

a ocorrência de colonização ou infecção. Está prevista a análise multivariada através da técnica de regressão logística para a caracterização dos fatores associados à colonização e infecção pelo MRSA.

### **Estimativa de custos da intervenção proposta**

A avaliação dos custos das intervenções em saúde tem sido crescentemente valorizada num contexto de contingenciamento de recursos para o financiamento e custeio de novas tecnologias e programas de atenção. No presente projeto, pretende-se utilizar uma metodologia para a estimativa de custos dos serviços de saúde: o método ABC (custeio baseado em atividades). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre já tem desenvolvido um aplicativo, baseado em uma linguagem de programação orientada a objetos, que utiliza a metodologia ABC necessária para a estimativa de custos do projeto.

### **Avaliação de custo-efetividade da intervenção proposta pelo estudo**

De uma maneira sintética, o estudo pretende caracterizar: a) a eficácia/efetividade do isolamento em pacientes infectados pelo MRSA; b) o padrão de utilização dos insumos do hospital em pacientes infectados pelo MRSA; c) custos originários do uso dos insumos providos pelo hospital em pacientes infectados pelo MRSA; d) o custo do rastreamento de MRSA através de *swab* nasal em pacientes que internam no HCPA. A partir da avaliação da efetividade e dos custos da intervenção proposta pelo estudo, pretende-se realizar uma análise de custo-efetividade. A análise de custo-efetividade deve seguir recomendações estabelecidas pelo painel de especialistas norte-americano para a realização de estudos dessa natureza e adotadas por juízes-avaliadores e revistas científicas. Tais recomendações têm sido utilizadas em larga escala e permitem a comparabilidade entre estudos<sup>45</sup>.

## V. LOGÍSTICA

O estudo será realizado pela CCIH do HCPA, no Serviço de Emergência e nas enfermarias clínicas de adultos e crianças, e unidades de terapia intensiva do hospital.

Entre os pacientes adultos e pediátricos que internarem no Serviço de Emergência, serão sorteados cinco por dia, de acordo com a capacidade de processamento do material pelo Laboratório de Microbiologia do HCPA.

Os dados sobre os pacientes serão obtidos por dois estagiários e pela equipe de pesquisadores. Será preenchido um formulário padronizado com as informações de cada paciente, no momento da internação e a cada sete dias. As informações serão obtidas diretamente com o paciente ou seu responsável, quando se aplicar, ou nos prontuários dos pacientes. As informações sobre o uso de cateteres, drenos, sondas e tempo de uso e dose de antimicrobianos serão também obtidas pelo sistema de informação do hospital, assim como lotação das enfermarias e emergência, número de funcionários por paciente e custos do processo.

As amostras das narinas para cultura serão coletadas também pelos entrevistadores treinados, entre o momento da emissão da AIH pelo Serviço de Emergência até 47 horas após, e a cada sete dias durante a internação no hospital, até no máximo a oitava semana de internação. A informação sobre o resultado desta cultura e das obtidas a seguir na coorte de pacientes será mantida cegada até o término do estudo. A coleta e transporte do material serão processados segundo Wenzel <sup>46</sup>.

Os entrevistadores reavaliarão os pacientes da coorte a cada semana, para coleta de novo material para cultura, e informações sobre as variáveis referentes à permanência no hospital.

Será utilizado o próprio laboratório de microbiologia do hospital para o processamento do material, tanto culturas, como identificação molecular.

## **VI. QUESTÕES ÉTICAS**

O projeto será submetido para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, e será elaborado de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos”. Será solicitado consentimento informado aos pacientes ou seus representantes para participação no estudo, a ser aplicado pelos entrevistadores antes da coleta de dados e do material para cultura. Pacientes com infecção clínica pelo MRSA, identificadas pela equipe assistente, serão manejados de acordo com as normas da CCIH do hospital, em consonância com as condutas adotadas pelas equipes clínicas assistentes. Os pacientes colonizados não serão isolados, já que a informação sobre o estado de colonização do paciente será obtida após o final do estudo, conforme discutido na introdução do projeto. Um estudo realizado em um hospital terciário utilizou a mesma metodologia para identificar informações basais sobre prevalência e taxas de aquisição, antes da implantação de medidas de controle do microrganismo <sup>44</sup>. Os estudos de vigilância sentinela em HIV utilizam-se da mesma metodologia de cegamento de informações, com o objetivo de planejar intervenções e definir alocação de recursos<sup>47</sup>.

**VII. CRONOGRAMA BÁSICO**

	03-04 /2005	05-07 /2005	07/2005	08-09 /2005	10/2005- 03/2006	04-08 /2006	09/2006
Revisão bibliográfica	X						
Elaboração projeto		X					
Submissão projeto para GPPG e CEP			X				
Treinamento				X			
Piloto				X			
Coleta/ digitação dados					X		
Análise de dados						X	
Divulgação resultados							X

**VIII. RECURSOS NECESSÁRIOS\***

Descrição	Número	Custo
Material Gráfico para coleta dados	Folhas A4	100,00
Material de informática	CDRW	25,00
Swab e cultura das amostras	R\$ 23,20 / paciente	R\$ 7.424,00 (360 pacientes)
Genotipagem das amostras positivas	R\$ 50,00 / amostra	Não computado para fins do presente projeto (serão utilizados recursos de outra fonte para esse componente).
Estagiários para coleta de dados	Dois	Não computado para fins do presente projeto
	Total	R\$ 7.549,00

\* Este projeto é parte integrante e complementa projeto já submetido e aprovado junto ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Edital Universal/2005, sob o título ” Avaliação de custo-efetividade de um programa de vigilância epidemiológica molecular de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) isolados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre”

---

#### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Tavares, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, mai-jun, 200033(3):281-301.
- <sup>2</sup> White, C. MRSA infections rose by 5% between 2003 and 2004. BMJ 329:131,2004.
- <sup>3</sup> Guevara, J; Guevara, JM; Valencia, E; Silva, M; Céliz, E; Zerpa, R; Palomino, S. Resistência a oxacilina em *Staphylococcus* aislados de bacteremias intrahospitalarias. Rev Peru Epidemiol; 7(2):27-9, dic 1994.
- <sup>4</sup> Higaa, N, Sithivongb, N; Phantouamathb, B; Insisiengmayb, S; Miyazatoa, T; Iwanagaa, M. Initial stage of hospital contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Lao People's Democratic Republic. Journal of Hospital Infection (2004) 56, 125–130.
- <sup>5</sup> Korn, GP; V. Martino, MDV; Mimica, IM; Mimica, LJ; Chiavone, PA; Musolino, LRS. High Frequency of Colonization and Absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2001;5(1):1-7.
- <sup>6</sup> Almeida Silva, H; Abdallah, VOF, Carneiro, CL; Gontijo Filho, PP. Infection and Colonization by *Staphylococcus aureus* in a High Risk Nursery of a Brazilian Teaching Hospital. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2003;7(6):381-386.
- <sup>7</sup> Baquero, F; Baquero-Artigao, G; Cantón, R; García-Rey, C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2002) 50, Suppl. S2, 27–37.
- <sup>8</sup> Graffunder, EM; Venezia, RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002;49:999-1005.
- <sup>9</sup> Muller, AA; Mauny, F; Bertin, M; Cornette, C; Lopez-Lozano, JM; Viel, JF; Talon, DR; Bertrand, X. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Antimicrobial Use in a French University Hospital. Clinical Infectious Diseases 2003; 36:971–8.
- <sup>10</sup> Jones, ME; Mayfield, DC; Thornsberry, C; Karlowsky, JA; Sahn, DF; Peterson, D. Prevalence of Oxacillin Resistance in *Staphylococcus aureus* among Inpatients and Outpatients in the United States during 2000. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2002, p. 3104–3105.



- 
- <sup>11</sup> Salgado, CD; Farr, BM; Calfee, DP. Community-Acquired Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:131-9.
- <sup>12</sup> Naimi, TS; LeDell, KH; Como-Sabetti, K; Borchardt, SM; Boxrud, DJ; Etienne, J; Johnson, SK; Vandenesch, F; Fridkin, S; O'Boyle, C; Danila, RN; Lynfield, R. Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *JAMA*, 2003;290:2976-84.
- <sup>13</sup> Maudsley J, Stone SP, Kibbler CC, Iliffe SR, Conaty SJ, Cookson BD, Duckworth GJ, Johnson A, Wallace PG. The community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in older people living in their own homes: implications for treatment, screening and surveillance in the UK. *J Hosp Infect.* 2004 Jul;57(3):258-62.
- <sup>14</sup> Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. *J Hosp Infect.* 2002 May;51(1):43-6.
- <sup>15</sup> Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrel BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD. Risk Factors for Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients Admitted to an Urban Hospital: Emergence of Community-Associated MRSA Nasal Carriage. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 15;41(2):159-66.
- <sup>16</sup> Witte, W. Antibiotic Resistance in Gram-Positive Bacteria: epidemiological aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999;44, *Topic A*,1-9.
- <sup>17</sup> Boyce, JM; Pittet, D Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR* October 25, 2002 / Vol. 51 / No. RR-16.
- <sup>18</sup> McBryde, ES; Bradleya, LC; Whitbya, M; McElwainb DLS An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection* (2004) 58, 104–108.
- <sup>19</sup> Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med.* 1996 May;100(5):509-16.
- <sup>20</sup> Melzer, M; Eykyn, SJ; Gransden, WR; Chinn S Is Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* More Virulent than Methicillin-Susceptible *S. aureus*? A Comparative Cohort Study of British Patients with Nosocomial Infection and Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:1453–60.
- <sup>21</sup> Engemann, JJ; Carmeli, Y; Cosgrove, SE; Fowler, VG; Bronstein, MZ; Trivette, SL; Briggs, JP; Sexton, DJ; Kaye KS. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:592–8.
- <sup>22</sup> Cosgrove, SE; Sakoulas, G; Perencevich, EN; Schwaber, MJ; Karchmer, AW; Carmeli, Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:53–9.
- <sup>23</sup> Rubin, RJ; Harrington, CA; Poon, A; Dietrich, K; Greene, JA; Moiduddin, A. The Economic Impact of *Staphylococcus aureus* Infection in New York City Hospitals. *Emerging Infectious Diseases*, January .February 1999; 5(1):9-14.

- 
- <sup>24</sup> Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC and the SENTRY Participants Group (Latin América). Sentry Antimicrobial surveillance Program Report: Latin America and Brazilian Results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004 Feb;8(1):25-79
- <sup>25</sup> Dantas, SR; Moretti-Branchini, ML. Impacto f antibiotic-resistant pathogens colonizing the respiratory secretions of patientes in na extended-care área of the emergency department. *Infection Control and Hospital Epidemiology*,2003 May;24(5):351-5.
- <sup>26</sup> Muto CA, Jerningn JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386
- <sup>27</sup> Von Eff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal Carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *NEJM* 2001;344:11-16
- <sup>28</sup> Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, Spelman D Control of endemic MRSA—what is the evidence? A personal view. *J Hospit Infec* 2004, 56:253-268
- <sup>29</sup> Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hopenhthal DR . Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776
- <sup>30</sup> Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? *J Hosp Infect* 2001;47:9-18
- <sup>31</sup> Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Belligan G, Wilson APR. Isolation of patientes in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective Two-centre study. *Lancet* 2005; 365:295-304
- <sup>32</sup> Gastmeier P, Sewhab F, Geffers C, Rüden H. To Isolate or Not to Isolate? Analisis of data from the German Nosocomial Infection Surveillance System Regarding the Placement of Patients with Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* in Private Rooms in Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:109-113
- <sup>33</sup> Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of Patients Isolated for Infection Control. *JAMA* 2003;290:1899-1905
- <sup>34</sup> Villari P, Iacuzio L, Torre I. Molecular Epidemiology as an Effective Tool in the Surveillance of Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect* 1998; 37: 274-281
- <sup>35</sup> Pérez-Roth E, Lorenzo-Diaz F, Batista N, Moreno A, Méndez-Álvarez S. Tracking Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones during a 5-Year period (1998 to 2002) in a Spanish Hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4649-4656
- <sup>36</sup> Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danilla RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2976-84
- <sup>37</sup> Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E. Epidemiologic Typing and Delineation of Genetic Relatedness of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Macrorestriction Analisis of Genomic DNA by Using Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2599-2605

- 
- <sup>38</sup> Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J*. 2003 Sep;20(5):402-5.
- <sup>39</sup> Borg MA. Bed occupancy and overcrowding as determinant factors in the incidence of MRSA infections within general ward settings. *J Hosp Infect*. 2003 Aug;54(4):316-8.
- <sup>40</sup> Kibbler CC, Quick A, O'Neill AM. The effect of increased bed numbers on MRSA transmission in acute medical wards. *J Hosp Infect*. 1998 Jul;39(3):213-9.
- <sup>41</sup> Jernigan J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the community: infection control strategies. Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC. Session 153; Abstract 1463.
- <sup>42</sup> Aeilts, GD; Sapico, FL; Canawati, HN, Malik, GM; Montgomerie, JZ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Infection in a Rehabilitation Facility. *Journal of Clinical Microbiology*, Aug.1982;16(2):218-23.
- <sup>43</sup> Al-Damouk, M; Pudney, E; Bleetman, A. Hand hygiene and aseptic technique in the emergency department. *J Hosp Infect* 2004; 56:137–141.
- <sup>44</sup> Fishbain JT, Lee JC, Nguyen HD, Mikita JA, Mikita CP, Uyehara CFT, Hospenthal DR. Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: a Blinded Study to Establish Baseline Acquisition Rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:415-421
- <sup>45</sup> Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The Role of Cost-effectiveness Analysis in Health and Medicine. A Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1172-1177
- <sup>46</sup> Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Dis* 1998;26
- <sup>47</sup> Onorato IM, Jones TS, Forrester WR. Using Seroprevalence Data in Managing Public Health Programs. *Public Health Reports* 1990;105:163-166



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 05-341

**Versão do Projeto:** 18/08/2005

**Versão do TCLE:** 12/09/2005

**Pesquisadores:**

MARIO BERNARDES WAGNER  
 AFONSO LUIS BARTH  
 RICARDO DE SOUZA KLICHENBECKER  
 HELENA BARRETO DOS SANTOS  
 NADIA MORA KUPLICH  
 MARCIA ROSANE PIRES  
 THALITA SILVA JACOBY  
 OTAVIO NEVES DA SILVA BITTENCOURT  
 GUILHERME BECKER SANDER  
 RODRIGO PIRES DOS SANTOS

**Título:** PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINA-RESISTENTE (MRSA) EM PACIENTES CLÍNICOS ADULTOS E PEDIÁTRICOS ADMITIDOS NO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, E INCIDÊNCIA DE COLONIZAÇÃO E DE INFECÇÃO SUBSEQÜENTES

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 12 de setembro de 2005.

  
 Profª Nazine Clausell  
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

FORMULÁRIO INICIAL DE DADOS DO ESTUDO MRSA – CCIH – HCPA  
PREENCHER SOMENTE À LÁPIS

1	NÚMERO NO ESTUDO: _____	NUM _____
2	DATA DA INCLUSÃO: ____/____/____	DATINCL ____/____/____
3	NOME DO ENTREVISTADOR:	ENTREV _____
4	NOME DO PACIENTE:	
5	NÚMERO DO PRONTUÁRIO NO SAME: _____	PRONT _____
6	DATA NASCIMENTO: ____/____/____	NASCIM ____/____/____
7	SEXO: (1) MASCULINO (2) FEMININO	SEXO ____
8	LOCAL DE ORIGEM DO PACIENTE: (1) CASA (2) ASILO (3) UTI HOSPITAL (4) ENFERMARIA HOSPITAL	ORIGEM ____
9	DATA CHEGADA NO HOSPITAL: ____/____/____	INTEMER ____/____/____
10	LOCAL DE INTERNAÇÃO INICIAL NO HOSPITAL (1) SO ADULTO (2) SP (3) UV (4) SO PEDIATRIA (5) UTI (6) ENFERMARIA	LOCAL ____
11	MOTIVO DA INTERNAÇÃO CID: _____ OU NOME: _____	CIDINT _____
12	OUTROS DIAGNÓSTICOS: (888) NSA CID1 _____ OU NOME: _____ CID2 _____ OU NOME: _____ CID3 _____ OU NOME: _____ CID4 _____ OU NOME: _____ CID5 _____ OU NOME: _____	CID1 _____ CID2 _____ CID3 _____ CID4 _____ CID5 _____
13	INTERNAÇÃO HOSPITALAR NOS ÚLTIMOS DOZE MESES (0) NÃO-PULE PARA 16 (1) SIM	INTDOZE ____
14	QUANTAS VEZES? ____ (88) NSA	QUANINT _____
15	QUAL MOTIVO (codificar com CID)? _____ (888) NSA	MOTIDOZE _____

16	TRATAMENTO AMBULATORIAL NOS ÚLTIMOS DOZE MESES: DIÁLISE (0) NÃO (1) SIM QUIMIOTERAPIA (0) NÃO (1) SIM RADIOTERAPIA (0) NÃO (1) SIM OUTRO (0) NÃO ( ) SIM, QUAL _____	DIALISE____ QUIMIO____ RADIOT____ OUTROAMB_____
17	TEVE INFECÇÃO POR ESTAFILOCOCO NOS ÚLTIMOS DOZE MESES? (0) NÃO (1) SIM (2) NÃO SABE	ESTADOZE ____
18	MEDICAMENTOS USADOS NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS ANTES DA INTERNAÇÃO: ANTIBIÓTICO (0) NÃO (1) SIM (2) NÃO SABE CORTICOSTERÓIDE (0) NÃO (1) SIM (2) NÃO SABE IMONUSSUPRESSOR (0) NÃO (1) SIM (2) NÃO SABE	ANTIPRE____ CORTPRE____ IMUNPRE____
19	LESÕES DE PELE PRESENTES ATUALMENTE (0) NÃO <i>PULE PARA 22</i> (1) SIM	PELE____
20	DATA SURGIMENTO LESÕES PELE: ____/____/____ (88/88/8888) NSA	DATAPELE ____/____/____
21	LOCAL DAS LESÕES DE PELE: (01) FACE (02) TÓRAX (03) ABDOMEM (04) MEMBROS SUPERIORES (05) MEMBROS INFERIORES (08) NSA	LOCPELE____
22	INFECÇÃO POR ESTAFILO MRSA NA ENTRADA DO HOSPITAL? (0) NÃO- <i>PULE PARA 27</i> (1) SIM	MRSAATUA____
23	DATA DIAGNÓSTICO: ____/____/____ (88/88/8888) NSA	DATAMRSA ____/____/____
24	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR CULTURA? (0) NÃO- <i>PULE PARA</i> (1) SIM (8) NSA	CONFMRSA____
25	MATERIAL CULTIVADO: _____ (888) NSA	MATECULT____
26	TOPOGRAFIA DA INFECÇÃO: _____ (888) NSA	LOCAMRSA____
27	PRESCRIÇÃO ANTIBIÓTICO NA CHEGADA (0) NÃO- <i>PULE PARA 31</i> (1) SIM	ANTINTER____

28	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) NSA DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI1 _____ TEMPO1 _____
29	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) NSA DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI2 _____ TEMPO2 _____
30	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI3 _____ TEMPO3 _____
31	PROCEDIMENTOS INVASIVOS: (0) NÃO-PULE PARA 35 ( ) SIM	PROCINV _____
32	TIPO: _____ (888) NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA1 _____ TEMPINV1 _____
33	TIPO: _____ (888) NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA2 _____ TEMPINV2 _____
34	TIPO: _____ (888) NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA3 _____ TEMPINV3 _____
35	VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE A INTERNAÇÃO? (0) NÃO-PULE PARA 37 (1) SIM	VENTMEC _____
36	DATA INÍCIO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___ (888) NSA	TEMPVM1 _____
37	SWAB 1- DATA: ___/___/___ (0) NEGATIVO (1) POSITIVO (8) NSA	SWAB1 ___/___/___ RESUL1 _____

FORMULÁRIO DE SEGUIMENTO DE DADOS DO ESTUDO MRSA – CCIH – HCPA  
PREENCHER SOMENTE À LÁPIS

SEMANA NÚMERO \_\_\_\_\_

1	NÚMERO NO ESTUDO: _____	NUM _____
2	NOME DO PACIENTE:	
3	NOME DO ENTREVISTADOR:	ENTREV _____
4	DATA DE REAVALIAÇÃO: ____/____/____	REAV ____/____/____
5	NÚMERO DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE: _____	PRONT _____
6	DATA TRANSFERÊNCIA DA EMERGÊNCIA: ____/____/____ (88/88/8888) NSA	INTEMER ____/____/____
7	LEITO: _____	LEITO _____
8	LESÕES DE PELE PRESENTES ATUALMENTE (0) NÃO <i>PULE PARA 11</i> (1) SIM	PELE _____
9	DATA SURGIMENTO LESÕES PELE: ____/____/____ (88/88/8888) NSA	DATAPELE ____/____/____
10	LOCAL DAS LESÕES DE PELE: (01) FACE (02) TÓRAX (03) ABDOMEM (04) MEMBROS SUPERIORES (05) MEMBROS INFERIORES (08) NSA	LOCPELE _____
11	INFECÇÃO POR ESTAFILO MRSA DURANTE INTERNAÇÃO NO HOSPITAL? (0) NÃO- <i>PULE PARA 16</i> (1) SIM	MRSAATUA _____
12	DATA DIAGNÓSTICO: ____/____/____ (88/88/8888) NSA	DATAMRSA ____/____/____
13	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR CULTURA? (0) NÃO- <i>PULE PARA 16</i> (1) SIM (8) NSA	CONFMRSA _____
14	MATERIAL CULTIVADO: _____ (888) NSA	MATECULT _____
15	TOPOGRAFIA DA INFECÇÃO: _____ (888) NSA	LOCAMRSA _____



16	PRESCRIÇÃO ANTIBIÓTICO: (0) NÃO-PULE PARA 20 (1) SIM	ANTINTER_____
17	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) NSA DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI1_____ TEMPO1_____
18	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) NSA DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI2_____ TEMPO2_____
19	ANTIBIÓTICO: _____ DATA INÍCIO: ___/___/___ (888) DATA TÉRMINO: ___/___/___	ANTI3_____ TEMPO3_____
20	PROCEDIMENTOS INVASIVOS: (0) NÃO-PULE PARA 24 ( ) SIM	PROCINV_____
21	TIPO: _____ (888)NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA1_____ TEMPINV1_____
22	TIPO: _____ (888) NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA2_____ TEMPINV2_____
23	TIPO: _____ (888) NSA DATA COLOCAÇÃO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___	INVA3_____ TEMPINV3_____
24	VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE A INTERNAÇÃO? (0) NÃO-PULE PARA 26 (1) SIM	VENTMEC_____
25	DATA INÍCIO: ___/___/___ DATA RETIRADA: ___/___/___ (888) NSA	TEMPVM1_____
26	TRANSFERÊNCIA DE LEITO NA SEMANA ANTERIOR? (0) NÃO-PULE PARA 28 (1) SIM	TRANSF_____
27	DATA DA TRANSFERÊNCIA : ___/___/___ (88/88/8888) NSA	DTTRAN ___/___/___
28	CIRURGIA REALIZADA DURANTE A SEMANA ANTERIOR? (0) NÃO-PULE PARA 32 ( ) SIM, QUAL _____	CIRURG_____
29	DATA CIRURGIA: ___/___/___ (88/88/8888) NSA	DATA CIRU ___/___/___
30	PACIENTE INFECTADO POR MRSA NO MESMO QUARTO (SE UTI, CONSIDERAR LEITO CONTÍGUO)? (0) NÃO-PULE PARA 32 (1) SIM	MRSACONT_____
31	PERÍODO: ___/___/___ ATÉ ___/___/___	TEMPCONT_____

32	SWAB NÚMERO: _____ DATA: ____ / ____ / ____ (0) NEGATIVO (1) POSITIVO (8) NSA	SWAB __ __ / __ __ / __ __ RESUL ____
33	ALTA HOSPITALAR: ____ / ____ / ____	DATALTA __ __ / __ __ / __ __
34	TIPO SAÍDA: (1) CASA (2) ÓBITO (3) TRANSFERÊNCIA P/ OUTRO HOSPITAL	TIPOALTA ____
35	CID ALTA: __ __ __	CIDALTA __ __ __

## LOGÍSTICA

### Prevalência e Taxa Transmissão de *Staphylococcus Aureus* Meticilina Resistente - CCIH HCPA

#### 1. SELEÇÃO DE PACIENTES:

Os pacientes serão selecionados entre os pacientes que estão internados na emergência do HCPA, obedecendo aos seguintes critérios:

- Pacientes adultos com AIH (internados), na SP ou SO, ou crianças com AIH (internados) no setor pediatria. Estes pacientes devem ter previsão de internação nas enfermarias clínicas do hospital, incluindo as UTI's adulta e pediátrica, de acordo com os médicos plantonistas que os acompanham,
- Diariamente, de segunda a quinta, serão incluídos cinco pacientes novos, sendo três adultos e duas crianças.
- Os pacientes, ou seus responsáveis, deverão consentir em participar da pesquisa.

#### ➤ *COMO FAZER A INCLUSÃO:*

- a) Os pesquisadores deverão ir à emergência do HCPA de segunda a quinta, entre 10 e 12 horas.
- b) Será solicitado às secretárias um relatório número **329**, que mostrará a lista de todos os pacientes clínicos da SO, SP e pediatria com AIH emitida. O relatório será revisado e, para cada paciente com inclusão de internação na emergência nas últimas 24 horas (isto é, os pacientes que estão há 48h na SO ou SP), deverá ser contatado o médico plantonista responsável pelos cuidados com o paciente, para que seja informado se o paciente será internado no hospital para seguir seu tratamento, e quais os que provavelmente terão alta para casa após poucos dias de tratamento na emergência.

- c) Também será revisado o *livro de internações*, para que sejam incluídos como elegíveis os pacientes que estiveram na emergência no período entre as visitas diárias dos pesquisadores, e internaram após período curto na emergência, na clínica de adultos e pediatria, e UTI's (ou seja, chegaram na emergência após a visita da véspera, e internaram antes da visita do dia seguinte)
- d) Será revisada a lista de internações *eletivas* do dia anterior, e os pacientes com internação clínica e pediátrica, usando-se os mesmos critérios anteriores, serão incluídos.
- e) Será feita uma lista dos pacientes que provavelmente internarão no hospital, em folha própria, separadas para pediatria e adultos.
- f) A partir destas listas de pacientes, será feita a seleção dos pacientes por *sorteio*, obedecendo ao número definido de adultos e crianças.

Depois de sorteados, os pacientes ou seus responsáveis serão contatados para convite para entrar na pesquisa. Será feita a leitura do termo de consentimento, e solicitada assinatura, se for aceito o convite. Para pacientes adultos sem condições de entender e consentir, será contatado o familiar responsável, para que este possa assinar o termo de consentimento (provavelmente, entre os pacientes da emergência, somente serão encontrados às 16 horas, na visita). Para as crianças, também serão contatados os familiares para o consentimento. Entretanto, para as crianças que podem compreender, também será explicado o processo de coleta de dados, e será solicitado seu consentimento (importante: este consentimento não é o mesmo do termo que os pais deverão assinar).

Caso algum dos pacientes ou responsáveis não consinta em participar da pesquisa, será sorteado outro paciente da lista.

Depois destes procedimentos, o pesquisador buscará os dados do paciente, conforme o formulário de coleta, através da entrevista com o paciente ou responsável e também através de busca no prontuário ou com o médico plantonista assistente. Após, será feita a coleta do *swab* nasal, conforma técnica em anexo.

➤ *INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO:*

Os dados serão anotados somente com, lápis no local adequado. A coluna direita do formulário não deverá ser preenchida; esta área é reservada para a codificação, e será feita posteriormente. As informações sem alternativa preenchida serão codificadas como 8, 88, 888, etc.

O *swab* será identificado somente com o número de identificação do paciente na pesquisa, que consta em cada formulário de coleta na primeira página, no canto superior direito. Este material será entregue no laboratório de microbiologia, acompanhado de etiqueta que o identifica como exame realizado para fins de pesquisa.

Após esta primeira coleta, os formulários serão deixados na CCIH, em caixa identificada com os dias da semana (de segunda à quinta). Será anotada em uma folha com o calendário a data da próxima coleta de informações e do *swab* deste paciente, que será feita semanalmente, sempre no mesmo dia da semana da primeira coleta. O modelo do calendário está em anexo.

ATENÇÃO: Nos feriados, não será feita inclusão de novos pacientes, e a coleta do *swab* será feita no dia anterior à data prevista.

## 2. ACOMPANHAMENTO DA COORTE DE PACIENTES

Diariamente, de segunda à quinta, serão reavaliados os pacientes incluídos na pesquisa. A cada dia, serão visitados os pacientes que tiverem nova coleta de *swab* programada para a data. Serão complementados os formulários dos pacientes com informações relativas a procedimentos e intervenções durante a internação, a partir de informações

do prontuário, escrito e eletrônico. Será coletada nova amostra de *swab*, conforme método descrito, a cada sete dias para cada um dos pacientes, até a oitava semana de internação. A identificação no material coletado novamente se dará pelo número do paciente na pesquisa. A lista de pacientes que deverá ser reavaliada a cada dia estará disponível na CCIH, na sala da pesquisa, conforme descrito anteriormente.

Se houver algum paciente com alta prevista para uma data anterior a da próxima coleta, este será visitado e um *swab* antes da alta será coletado. A informação sobre a alta do paciente também estará disponível na CCIH

### 3. SAÍDA DO PACIENTE

A participação do paciente encerra-se quando: o paciente tem alta; evolui para óbito; é transferido para outro hospital. O número máximo de *swab* será de oito por paciente, mas alguns dados serão coletados até sua alta.

### 4. PROCESSAMENTO DO MATERIAL PARA IDENTIFICAÇÃO MRSA

Conforme protocolo laboratório.

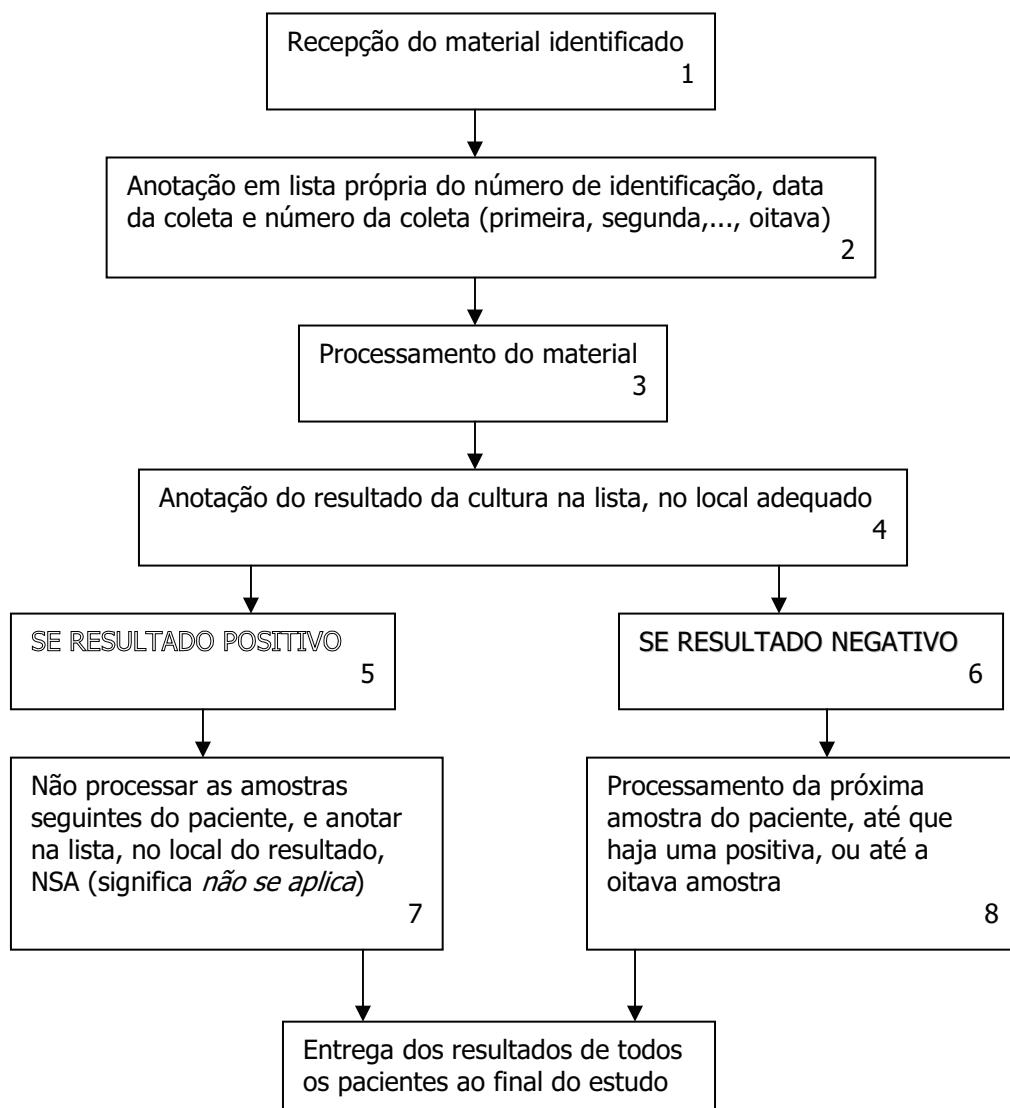
### 5. TÉCNICA PARA COLETA DO *SWAB*

- a) Explicar ao paciente que será coletado material de sua narina, e que isso poderá causar uma sensação de obstrução nasal; mostrar o *swab* para o paciente.
- b) Lavar as mãos antes da coleta.
- c) Umedecer a ponta do *swab* com soro fisiológico estéril, e retirar o excesso da solução, sem tocar na ponta.
- d) Inserir o *swab* na narina até que sua parte coberta com algodão esteja dentro da narina (cerca de 1cm); a seguir, passe o *swab* dentro da narina, com pressão suave, por cinco vezes, rolando-o para que todos os lados entrem em contato.
- e) Remova o *swab* da narina, e coloque-o no frasco de transporte. Etiquete o frasco, identificando-o com o número do paciente na pesquisa, a data, e a ordem

de coleta (i.e, primeira, segunda,..., até a oitava). As etiquetas estarão disponíveis na CCIH.

f) Encaminhe o material ao laboratório.

ALGORÍTMO PARA O MANEJO DO MATERIAL NA CHEGADA AO  
LABORATÓRIO (para uso do laboratório)



## Estudo da Dinâmica de Transmissão do *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente no Ambiente Hospitalar

### Introdução e Justificativa

O aumento da prevalência de cepas de bactérias multi-resistentes e, entre estas, as cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA), tem sido um desafio para o controle de infecção hospitalar mundialmente e no Brasil (TAVARES, 2003; GUEVARA, 2004; WHITE, 2004; HIGAA, 2004; KORN, 2001; ALMEIDA, 2003), devido à morbi-mortalidade associada e ao aumento dos custos da assistência aos pacientes. No Brasil e na América Latina, o estudo SENTRY, que reuniu dados relativos ao período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, identificou o *Staphylococcus aureus* como agente etiológico mais freqüentemente isolado, identificado em 17,4% das infecções hospitalares ou comunitárias documentadas. Entre as cepas isoladas em infecções hospitalares no ano de 2001 no Brasil, 43,8% eram resistentes à oxacilina (SADER, 2004).

A pressão causada pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos é a principal causa de emergência de cepas de bactérias multi-resistentes (BAQUERO, 2002; GRAFFUNDER, 2002; MULLER, 2003). Inicialmente restritas ao ambiente hospitalar, as cepas de MRSA têm sido cada vez mais encontradas colonizando ou infectando pacientes oriundos da comunidade (JONES, 2002; SALGADO, 2003; NAIMI, 2003). Nestes pacientes, os fatores de risco identificados mais importantes foram: (1) a internação hospitalar no último ano, (2) lesões e úlceras de pele, (3) uso de antimicrobianos nos últimos três meses, (4) infecção pelo HIV (5) moradores de residências geriátricas ou asilos (MAUDSLEY, 2004, SAMAD, 2002; HIDRON 2005).

A propagação de uma doença contagiosa envolve a interação de duas populações: os suscetíveis e os infectados. Uma vez introduzidas no ambiente hospitalar, seja por seleção de sub-população resistente em função do uso de antimicrobianos, seja pela internação de pacientes já colonizados, os microorganismos disseminam-se de várias maneiras dentro deste ambiente (WITTE, 1999; BOYCE, 2002): a infecção pode passar diretamente do infectado para o suscetível, mas também pode acontecer de um sujeito suscetível seja infectado sem que a causa da infecção seja o contato, ainda que indireto, com um infectado, por *transmissão cruzada* principalmente através de profissionais de saúde (MCBRYDE, 2004). Considerando-se as infecções hospitalares, a colonização por microrganismos resistentes a antimicrobianos tem



*status* de infecção porque exerce papel fundamental na disseminação dos mesmos, pois se o portador não é identificado, medidas preventivas não podem ser aplicadas (MUTO, 2003). Além disso, sabe-se que o número de colonizados é muitas vezes maior do que o número de infectados. Do ponto de vista de prognóstico, a colonização por MRSA traz um risco maior de infecção subsequente comparativamente à colonização por *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível (MSSA) (PUJOL, 2006). Evidências também demonstram o aumento de morbidade e mortalidade em pacientes infectados por MRSA nos hospitais, além do aumento dos custos associados à assistência dos mesmos (MELZER, 2003; EGEMANN, 2003; COSGROVE, 2003; RUBIN, 1999). Além disso, a colonização por MRSA persiste após a alta do paciente, por períodos longos, e o microorganismo pode disseminar-se pela comunidade, e ser reintroduzido no hospital quando o paciente reinterna (ZEANA, 2003, D'AGATA, 2002; DAVIS, 2004). Em relação ao impacto do MRSA em pacientes oriundos da comunidade, há um estudo avaliando o efeito da internação em Serviço de Emergência na colonização por bactérias multi-resistentes, e posterior disseminação no ambiente hospitalar (DANTAS, 2003).

Para diminuir a emergência e disseminação do MRSA, diferentes intervenções têm sido avaliadas. Estas devem envolver os aspectos críticos responsáveis pelo aumento da prevalência destas cepas (MUTO, 2003): (1) prevenção do surgimento de isolados de MRSA em pacientes portadores, (2) diminuição de colonização nos pacientes (já que o estado de portador usualmente precede a infecção) (VON EFF, 2001; MARSHALL, 2004; DAVIS, 2004), (3) prevenção da infecção no paciente colonizado, (4) prevenção da transmissão paciente-a-paciente. A partir destas considerações, as orientações atuais para o controle da colonização e infecção pelo MRSA em hospitais recomendam a busca ativa de portadores desde o momento da internação no hospital, precauções de barreira com isolamento do paciente colonizado ou infectado em quartos individuais ou em coortes e dão ênfase particular a higienização das mãos, entre as medidas de controle (MUTO, 2003). Entretanto, a efetividade destas medidas foi inferida a partir de estudos observacionais ou quasi-experimentais, e evidências obtidas de ensaios clínicos são realmente escassas. (COOPER, 2003; RUBINOVITCH, 2001; CEPEDA, 2005; MARSHALL, 2004). Além disso, existem dificuldades operacionais para isolamento em quartos ou coortes, quer pela indisponibilidade de leitos, quer pela lotação das enfermarias e unidades de tratamento intensivo (GASTMEIER, 2004). Há também a preocupação com os potenciais riscos impostos pelo próprio isolamento aos pacientes: um estudo comparou pacientes internados isolados por doença infecciosa com pacientes não isolados e encontrou uma prevalência maior de eventos adversos preveníveis, menor frequência de documentação dos cuidados e insatisfação maior entre os pacientes isolados (STELFOX, 2003).

Um método para o entendimento da dinâmica de transmissão das doenças infecciosas e o potencial impacto de programas para seu controle são os modelos matemáticos (AUSTIN, 1991). Estes modelos são descrições matemáticas explícitas da dinâmica *simplificada* de um processo, ou seja, reduzem a complexidade de um sistema, mas permitem que sejam explorados cenários sob diferentes condições. Originalmente, este tipo de modelagem foi usado em doenças virais como sarampo, rubéola, influenza, doenças transmitidas por vetores, como malária e dengue e em várias doenças sexualmente transmissíveis. O interesse da área da saúde em modelar a propagação de uma infecção é determinar quais aspectos de uma população devem ser controlados para reduzir o risco de uma epidemia. Dados sobre doenças infecciosas possuem dois aspectos que devem ser considerados: são altamente dependentes e o processo de infecção é observado somente parcialmente. Uma consequência destes aspectos é que a análise dos dados é geralmente mais eficaz quando baseada num modelo que descreve características do processo de infecção, isto é, um modelo de transmissão. Por isso a modelagem é uma parte fundamental do trabalho estatístico nesta área (ANDERSON, 1991; COOPER, 2004).

Embora modelos determinísticos possam ser guia para estimativa dos parâmetros, é necessário quantificar a precisão das estimativas e a variação nos dados implica que modelos estocásticos são a base natural para a análise de dados de doenças infecciosas (COOPER, 2007). No caso de análise das infecções hospitalares, o número pequeno de eventos em populações pequenas não pode desprezar um simples efeito de chance nos resultados, independentemente das ações realizadas no controle das doenças, principalmente quando se consideram séries temporais curtas, o que justifica ainda mais o uso de modelos estocásticos. Os modelos são formulados em termos de aproximações à tempo discreto para os modelos à tempo contínuo. As probabilidades de transição nos nossos modelos aproximam-se do processo de Poisson, geralmente aplicado aos modelos a tempo contínuo. A probabilidade de cada evento depende somente do seu estado no atual intervalo de tempo, ou seja, o futuro depende apenas do presente e não do passado; então, toma-se o processo estocástico Markoviano. Os modelos estocásticos a tempo discreto são formulados como cadeias de Markov.

Além das particularidades expostas acima a respeito das doenças infecciosas, as intervenções usadas para prevenção das infecções hospitalares nem sempre foram comprovadas por meio de ensaios clínicos – possibilidade de comparação somente com coortes históricas, inúmeras medidas testadas em conjunto e viéses tipo efeito “*hawtorne*”, são alguns dos motivos. Considerando-se os fatos acima descritos, os modelos matemáticos vêm sendo usados de forma crescente para inferir de que forma intervenções que modificam a taxa de reprodução básica de germes podem contribuir para melhorar os índices de infecção hospitalar, conforme revisão de Grundmann (GRUNDMANN, 2006).

O algoritmo de análise inicialmente utilizado nestes modelos usou o modelo de Ross-McDonald de transmissão da malária que considera um vetor na transmissão, e portanto foram adequados para a análise da dinâmica de transmissão do MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e VRE (*enterococcus sp* resistente à vancomicina), que têm os profissionais de saúde como peça fundamental na sua transmissão e disseminação entre os pacientes. Entretanto, há também vários modelos aplicados ao estudo da dinâmica da infecção das bactérias gram-negativas. Os parâmetros que podem ser utilizados para os modelos são a: colonização/infecção de pacientes pelo germe em questão na admissão; a taxa de transmissão do germe por contato paciente-profissional de saúde e profissional de saúde-paciente; a relação entre número de profissionais de saúde e o número de pacientes; a adesão à higienização de mãos, o padrão de consumo de antimicrobianos; a dinâmica populacional de uma determinada região e o intercâmbio de pacientes entre diferentes hospitais. A escolha das variáveis depende também da complexidade do modelo. É importante ressaltar que muitos destes modelos foram propostos testando-os com dados reais obtidos na vigilância de eventos, para que pudesse ser avaliada sua aplicabilidade.

Uma vez definidos os parâmetros, os modelos inferem de que modo a variação dos mesmos (parâmetros) pode modificar uma taxa de infecção nosocomial. Esta evidência permite ao profissional do controle de infecção uma intervenção qualificada para a prevenção, conforme o demonstrado nos estudos a seguir. Para avaliar a dinâmica de transmissão do VRE em unidades de terapia intensiva (UTI) através de modelagem, dois estudos encontraram que a melhora da adesão à higienização de mãos e da relação entre profissionais de saúde e pacientes pode prevenir o surgimento de endemicidade por este germe (D'AGATA, 2002; AUSTIN, 1999). Também em uma UTI, Forrester (FORRESTER, 2005) avaliou o uso da modelagem para quantificar o impacto do controle de infecção sobre as taxas de transmissão de MRSA, considerando pacientes colonizados isolados ou não, e a relação profissionais de saúde/pacientes e Grundmann, (2002) da mesma forma, encontrou que a relação entre profissionais de saúde/pacientes, além da maior adesão à higienização de mãos melhorariam os índices de infecção pelo MRSA em uma UTI. Um modelo usando dados de uma UTI na Austrália (McBRYDE, 2007) não encontrou efeito da relação entre número de profissionais de saúde/pacientes, mas o efeito da adesão à higienização das mãos foi o mais importante na redução de infecção pelo MRSA.

Austin e Anderson propuseram vários modelos para estudar a disseminação de VRE e MRSA em um hospital e uma comunidade considerando os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de antimicrobianos, o padrão de consumo dos mesmos e a dinâmica

populacional em uma região (AUSTIN, 1999). Estes autores já haviam proposto um modelo para avaliação de qual padrão de consumo de antimicrobianos pode determinar emergência de resistência em bactérias gram-negativas (AUSTIN, 1997). Outro modelo que considerou a presença de reservatórios na comunidade como uma fonte de endemicidade ilustra como estes reservatórios podem diminuir a eficácia de medidas de controle dentro dos hospitais (COOPER, 2004).

O efeito de um diagnóstico precoce de colonizados por MRSA, através de identificação molecular, foi testado em um modelo estocástico que demonstrou que uma estratégia de “busca e contenção” (*search and destroy*, no original), associada com teste para diagnóstico rápido de colonização pode manter a endemicidade em menos de 1% (BOOTSMA, 2006).

Dois artigos de Smith modelaram a circulação de organismos multi-resistentes num âmbito regional, e avaliaram o impacto econômico das medidas de controle, considerando ações em um único hospital e no conjunto de hospitais de uma região, sugerindo que ações conjuntas devem ser tomadas para a contenção da transmissão destes germes (SMITH, 2004; SMITH, 2005).

Também foram propostos modelos matemáticos com poucas variáveis para avaliar rotas de disseminação de organismos multi-resistentes que podem ajudar a intervir de modo mais específico no controle de infecções, principalmente em UTIs. Um modelo com variáveis que são facilmente obtidas na vigilância epidemiológica de pacientes foi proposto para identificação da importância destas rotas de disseminação de MRSA e VRE em uma UTI (PELUPESSY, 2002). Os autores consideraram a transmissão cruzada como rota exógena, e a pressão seletiva de antibióticos como rota endógena, e aplicaram o algoritmo em dados longitudinais disponíveis para testar o modelo. Para ambas as bactérias, a rota exógena tem maior impacto na aquisição da colonização ou infecção. Este modelo foi também aplicado à enterobactérias resistentes à cefalosporinas de terceira geração (BOOTSMA, 2007), e demonstrou que a rota endógena é a fonte de maior aquisição destes microorganismos em uma situação endêmica. Estes modelos foram testados em situações de endemicidade; provavelmente a rota de transmissão para bactérias gram-negativas possa ser diferente em situações de surtos – alguns estudos com *Acinetobacter* sp. identificam fonte exógena de infecção (MARCHAIM, 2007; LEE, 2007).

A aplicação de modelos matemáticos não fica restrita às análises citadas anteriormente. Em uma revisão sistemática sobre medidas de isolamento para MRSA, e não foram identificados ensaios clínicos adequados para a análise econômica destas medidas, e os autores

utilizaram a modelagem com dados locais de custo para realizar esta avaliação econômica (COPPER, 2003).

Desta forma, os modelos matemáticos têm ocupado um espaço importante ajudando a compreender a transmissão de organismos multirresistentes dentro de um hospital, e permitindo uma intervenção mais específica. No Brasil, apesar de haver um grande número de dados de prevalência e incidência de infecção hospitalar (MARÇAL DOS SANTOS, 2006; ZAVASCKI, 2007), há poucos estudos que avaliem intervenções de controle de infecção nas taxas de infecção hospitalar, e não há estudos de modelagem na área de infecção hospitalar. Uma vantagem importante do uso de modelos matemáticos é a possibilidade de se usarem dados observacionais próprios de cada local para parametrizar os modelos propostos, fato importante quando se considera a resistência aos antimicrobianos.

## **Objetivo Geral**

Analisar a colonização e a dinâmica de transmissão do MRSA em coorte de pacientes internados no HCPA o período de maio de 2006 até maio de 2007

## **Objetivos Específicos**

1. Determinar a prevalência e incidência de colonização em coorte de pacientes que internam do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e avaliar fatores de risco associados.
2. Padronizar uma técnica de Reação em Cadeia da Polimerase, para identificação do MRSA e validar estratégia de rastreamento molecular de pacientes colonizados com MRSA.
3. Investigar a relação clonal existente entre os isolados de MRSA.
4. Realizar análise econômica da estratégia de rastreamento do MRSA através de modelagem matemática estocástica com cadeias de Markov.
5. Estruturar um laboratório multidisciplinar de pesquisa para a realização de estudos e modelagens matemáticas aplicadas a infecções hospitalares e doenças infecciosas.

## **Metodologia**

### **Delineamento**

Estudo de coorte, prospectivo, em amostra aleatória de pacientes clínicos e pediátricos que são internados no HCPA, em enfermarias ou unidades de terapia intensiva. Os dados serão

obtidos através de entrevista com o paciente, profissionais de saúde que prestam assistência ao mesmo e informações do prontuário clínico, através do preenchimento de um formulário padronizado. Será realizada vigilância cegada, pois os resultados das culturas dos *swab* nasais não serão divulgados aos pesquisadores até o final da coleta de dados dos pacientes (FISHBAIN, 2003). Para a realização da tipagem molecular das culturas positivas será usado o número de identificação do paciente no estudo. O rastreamento será realizado por um período máximo de oito semanas, mesmo que o paciente permaneça internado por período mais prolongado.

### **Amostra**

Para a obtenção da prevalência basal, será utilizada amostra aleatória, por sorteio, de pacientes que são admitidos para internação na SO/SP do serviço de emergência. Para a avaliação prospectiva, serão seguidos aqueles pacientes que internarem nas enfermarias clínicas adultas e pediátricas, até o momento da alta ou óbito.

Para o cálculo da amostra, utilizou-se o programa EPIINFO. Os dados da literatura, já citados, indicam uma prevalência em torno de 5% de pacientes colonizados por MRSA em admissões hospitalares em enfermarias, variando entre 3% e 7%. Para a taxa de infecção de novos pacientes, os valores situam-se entre 1,7 e 3%, mas em um estudo que incluiu pacientes seguidos em UTIs, a taxa de infecção chegou a 10,4%. O número necessário encontrado, para um nível de confiança de 95%, foi de 457. Considerando-se que serão acompanhados pacientes adultos e pediátricos, optou-se por uma amostra com 300 adultos e 200 crianças.

### **Critérios de inclusão**

Pacientes admitidos para tratamento na SO/ SP do Serviço de Emergência do HCPA, com indicação de internação hospitalar nas unidades clínicas ou pediátricas, em enfermarias ou Unidades de Terapia Intensiva O consentimento do paciente ou responsável em participar do estudo é condição indispensável. A indicação de internação será feita pelos médicos plantonistas do Serviço de Emergência

### **Critérios de exclusão**

Serão excluídos pacientes que internarem na emergência com quadro clínico grave e alta possibilidade de óbito nas horas seguintes, ou que se recusarem a participar do estudo.

### **Desfechos a serem estudados**

1. Prevalência de colonização pelo MRSA, na admissão, avaliada por *swab* nasal.
2. Prevalência de infecção pelo MRSA no momento da internação, quando o paciente internar com quadro compatível, identificada por exame cultural solicitado pelo médico assistente no serviço de emergência.
3. Incidência de colonização/ infecção de MRSA nestes pacientes, avaliada através de *swab* nasal ou cultura positiva coletada a cada sete dias durante a internação do paciente.
4. Tempo até o momento da colonização e/ ou infecção
5. Identificação molecular das cepas cultivadas.
6. Prognóstico dos pacientes infectados com MRSA.
7. Caracterização dos níveis endêmicos das Doses Diárias Definidas de antimicrobianos durante o período do estudo
8. Custo do rastreamento (*swab*, cultura, genotipagem, custo do tempo despendido na coleta, custo das medidas adotadas pela CCIH para precauções).
9. Custo da assistência aos pacientes que desenvolvem infecção, medido pelo sistema próprio do hospital.

### **Variáveis Independentes**

1. Sexo
2. Idade
3. Nível Sócio-econômico
4. Local de origem: casa, asilo, enfermaria de outro hospital, UTI de outro hospital
5. Internação no último ano – período e local (emergência, enfermaria clínica ou cirúrgica, UTI)
6. Algum tratamento ambulatorial no último ano
7. Infecção por MRSA conhecida
8. Uso de imunossuppressores imediatamente antes da internação
9. Uso de antibióticos na semana antes da internação
10. Presença de lesões de pele
11. Diagnóstico da internação: (CID)
12. Outros Diagnósticos: (CID)
13. Data internação na emergência
14. Data de internação na enfermaria ou UTI
15. Data de transferência para UTI, se for aplicável

16. Data de alta da UTI, se for aplicável
17. Data de alta ou óbito
18. Leito de internação
19. Infecção pelo MRSA, obtida por informação de cultura de qualquer material, solicitada pela equipe assistente, e local da infecção
20. Colonização ou infecção prévia por MRSA
21. Prescrição de antibiótico: quais, dose, por quanto tempo
22. Se infectado: tipo de precauções utilizadas
23. Uso de sondas urinárias, data inserção e retirada
24. Uso de cateteres venosos centrais, data inserção e retirada
25. Uso de cateteres arteriais, data de inserção e retirada
26. Uso de drenos, data inserção e retirada
27. Ventilação mecânica, data início e término
28. Uso de TET, sem Ventilação Mecânica, data de início e término
29. Surgimento de lesões de pele e escaras
30. Ocupação média da emergência no período do estudo
31. Ocupação média das enfermarias avaliadas no período do estudo
32. Razão entre o número de profissionais de enfermagem e pacientes internados nas enfermarias avaliadas no período do estudo
33. Data do diagnóstico da colonização
34. Data do diagnóstico da infecção

### **Análise Estatística**

Para o processamento informatizado dos resultados utilizar-se-á os *softwares EpiInfo 6.1, Microsoft Access 2.000; SPSS/PC+ for Windows 11.0 e Intercooled Stata 8.0* para armazenagem de dados e análise estatística. O HCPA já possui os *softwares* supracitados. Será realizada análise de sobrevivência considerando-se a variável tempo até a ocorrência de colonização ou infecção. Está prevista a análise multivariada através da técnica de regressão logística para a caracterização dos fatores associados à colonização e infecção pelo MRSA. Para a análise do modelo matemática, será utilizado o *software R*.

### **Estimativa de custos da intervenção proposta**

A avaliação dos custos das intervenções em saúde tem sido crescentemente valorizada num contexto de contingenciamento de recursos para o financiamento e custeio de novas tecnologias e programas de atenção. No presente projeto, pretende-se utilizar uma metodologia



para a estimativa de custos dos serviços de saúde: o método ABC (custeio baseado em atividades). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre já tem desenvolvido um aplicativo, baseado em uma linguagem de programação orientada a objetos, que utiliza a metodologia ABC necessária para a estimativa de custos do projeto.

### **Avaliação de custo-efetividade da intervenção proposta pelo estudo**

De uma maneira sintética, o estudo pretende caracterizar: a) a eficácia/efetividade do isolamento em pacientes infectados pelo MRSA; b) o padrão de utilização dos insumos do hospital em pacientes infectados pelo MRSA; c) custos originários do uso dos insumos providos pelo hospital em pacientes infectados pelo MRSA; d) o custo do rastreamento de MRSA através de *swab* nasal em pacientes que internam no HCPA. A partir da avaliação da efetividade e dos custos da intervenção proposta pelo estudo, pretende-se realizar uma análise de custo-efetividade. A análise de custo-efetividade deve seguir recomendações estabelecidas pelo painel de especialistas norte-americano para a realização de estudos dessa natureza e adotadas por juízes-avaliadores e revistas científicas. Tais recomendações têm sido utilizadas em larga escala e permitem a comparabilidade entre estudos (RUSSEL, 1996).

### **Logística**

O estudo será realizado pela CCIH do HCPA, no Serviço de Emergência e nas enfermarias clínicas de adultos e crianças, e unidades de terapia intensiva do hospital.

Entre os pacientes adultos e pediátricos que internarem no Serviço de Emergência, serão sorteados cinco por dia, de acordo com a capacidade de processamento do material pelo Laboratório de Microbiologia do HCPA.

Os dados sobre os pacientes serão obtidos por dois estagiários e pela equipe de pesquisadores. Será preenchido um formulário padronizado com as informações de cada paciente, no momento da internação e a cada sete dias. As informações serão obtidas diretamente com o paciente ou seu responsável, quando se aplicar, ou nos prontuários dos pacientes. As informações sobre o uso de cateteres, drenos, sondas e tempo de uso e dose de antimicrobianos serão também obtidas pelo sistema de informação do hospital, assim como lotação das enfermarias e emergência, número de funcionários por paciente e custos do processo. Os entrevistadores reavaliarão os pacientes da coorte a cada semana, para coleta de novo material para cultura, e informações sobre as variáveis referentes à permanência no hospital.

As amostras das narinas para cultura serão coletadas também pelos entrevistadores treinados, entre o momento da emissão da AIH pelo Serviço de Emergência até 47 horas após, e a cada sete dias durante a internação no hospital, até no máximo a oitava semana de internação. A informação sobre o resultado desta cultura e das obtidas a seguir na coorte de pacientes será mantida cegada até o término do estudo. A coleta e transporte do material serão processados conforme descrito por Wenzel (WENZEL, 1998). Será utilizado o próprio laboratório de microbiologia do hospital para o processamento do material, tanto culturas, como identificação molecular.

### Dinâmica da transmissão do MRSA

Para análise a transmissão do MRSA, será construído um modelo considerando quatro compartimentos de pacientes: na admissão, colonizados e não colonizados, e durante a internação, também colonizados e não colonizados. A transição entre os compartimentos será avaliada de acordo com as taxas de aquisição de colonização e as variáveis que podem interferir nesta dinâmica. A tabela abaixo mostra as variáveis que potencialmente contribuem para a taxa de transmissão do MRSA (mudança de estado de colonização) que serão utilizadas no modelo, e como as mesmas serão obtidas. Como será realizada uma análise estocástica, será utilizada uma faixa de valores para cada uma das variáveis, que serão obtidos conforme especificados na tabela.

**Tabela – Parâmetros do modelo e fonte da informação**

Variáveis	Fonte
Número de pacientes	Dados locais
Número de profissionais de saúde	Dados locais
Relação staff/paciente	Dados locais
Pacientes-dia	Dados locais
Frequência de higienização das mãos	Dados da CCIH
Frequência de detecção de pacientes colonizados	Estudo MRSA
Proporção de pacientes admitidos já colonizados	Estudo MRSA
Frequência de contato entre cuidador e paciente	Dados locais
Probabilidade de transmissão entre cuidador e paciente	Literatura
Probabilidade de transmissão entre paciente e cuidador	Literatura
Taxa de transmissão cuidador-paciente ( $t = cp$ )	Literatura
Taxa de transmissão cuidador-paciente ( $t' = cp'$ )	Literatura
Intensidade de cuidado provido	Dados locais
Efeito do isolamento na taxa de transmissão	Literatura
Custo do isolamento	Dados locais

## Plano de atividades no exterior

A construção do modelo matemático para análise da dinâmica de transmissão será realizada em estágio no exterior. O Estágio será realizado no Department of Medical Microbiology, Julius Center for Health Sciences & Primary Care, University Medical Center (<http://www.umcutrecht.nl/zorg/>), na Universidade de Utrecht, Holanda, no período de *julho à dezembro de 2008*. O orientador do estagia na Universidade de Utrecht será o Professor Marc J. M. Bonten, Professor of Molecular Epidemiology of Infectious Diseases.

O Professor Marc Bonten participa de uma equipe de investigação de transmissão de infecções nosocomiais (Data-driven multi-level models of infectious diseases) em associação com o Departamento de Matemática (<http://www.math.uu.nl/index.shtml.en>) da Universidade de Utrecht, sob coordenação do Professor Odo Dieckmann. Este grupo tem estudado a disseminação de bactérias multi-resistentes dentro do ambiente hospitalar, utilizando uma abordagem estocástica na modelagem da transmissão.

A oportunidade de trabalhar com esta equipe vai incrementar uma linha de investigação em infecção hospitalar que ajuda na elaboração de intervenções adequadas não só ao controle das infecções dentro do HCPA, mas também em âmbito regional, considerando-se as intervenções que a CCIH do HCPA tem tido na investigação de um surto atual, na região metropolitana de Porto Alegre, de bactéria multi-resistente. Além disso, o intercâmbio com uma instituição acadêmica no exterior qualifica todo o grupo de pesquisa dentro da CCIH, e não só o pesquisador que participa do estágio.

As atividades junto à equipe do Professor Marc Bonten consistirão de encontros semanais com membros do Departamento de Matemática e encontros semanais com outros pós-graduandos de Epidemiologia. Durante estes encontros, serão discutidos aspectos metodológicos da modelagem de transmissão de doenças infecciosas. Na construção do modelo para o projeto em questão, será realizada tutoria com membros da equipe. Os parâmetros para a construção do modelo serão obtidos conforme especificados na tabela acima. A adequação do modelo será testada utilizando-se as taxas de infecção reais do HCPA durante o período de coleta dos dados.

O modelo construído será utilizado para: (1) avaliação de medidas de identificação de colonização dos pacientes (identificação usual ou identificação molecular), (2) avaliação do impacto de medidas de redução de transmissão de infecção pelo MRSA (adesão à higienização das mãos, isolamento de pacientes infectados, isolamento de pacientes colonizados), (3)

avaliação econômica da identificação e isolamento de pacientes colonizados ou infectados pelo MRSA.

O estágio se estenderá de julho a dezembro de 2008 (seis meses). Os produtos esperados ao final deste período (em forma de artigo) serão: (1) o modelo de transmissão do MRSA na coorte estudada; (2) um modelo para avaliar custo-efetividade de políticas de rastreamento e isolamento do MRSA, considerando-se a realidade local.

## **Financiamento**

O projeto “Prevalência na admissão e taxa de aquisição de colonização por MRSA em pacientes clínicos internados no HCPA” foi financiado pelo FIPE-HCPA, e está vinculado ao projeto “Vigilância Epidemiológica Molecular do MRSA”, contemplado com financiamento por Edital Universal/2005 do CNPq.

## **Questões Éticas**

O projeto foi submetido para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, tendo sido elaborado de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos”. Será solicitado consentimento informado aos pacientes ou seus representantes para participação no estudo, a ser aplicado pelos entrevistadores antes da coleta de dados e do material para cultura, conforme anexo. Pacientes com infecção clínica pelo MRSA, identificadas pela equipe assistente, serão manejados de acordo com as normas da CCIH do hospital, em consonância com as condutas adotadas pelas equipes clínicas assistentes. Os pacientes colonizados não serão isolados, já que a informação sobre o estado de colonização do paciente será obtida após o final do estudo, conforme discutido na introdução do projeto. Um estudo realizado em um hospital terciário utilizou a mesma metodologia para identificar informações basais sobre prevalência e taxas de aquisição, antes da implantação de medidas de controle do microrganismo (FISHBAIN, 2003). Os estudos de vigilância sentinela em HIV utilizam-se da mesma metodologia de cegamento de informações, com o objetivo de planejar intervenções e definir alocação de recursos (ONORATO, 1990).

## Cronograma

Atividade / Período	2006	1º semestre 2007	2º semestre 2007	2008	1º semestre 2009
Revisão da literatura	X	X	X	X	
Aprovação do projeto	X				
Coleta de dados	X	X			
Tipagem molecular MRSA			X		
Análise dos dados				X	
Construção do modelo matemático e análise				X	
Preparação dos artigos				X	
Defesa da tese					X

## Referências Bibliográficas

Almeida Silva, H; Abdallah, VOF, Carneiro, CL; Gontijo Filho, PP. Infection and Colonization by *Staphylococcus aureus* in a High Risk Nursery of a Brazilian Teaching Hospital. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2003;7(6):381-386.

Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1991

Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, Slaughter S. Vancomycin-resistant enterococci in the intensive-care hospital settings: transmission dynamics persistence, and the impact of infection control programs. Proc Nat Acad Sci USA 1999;96:6908-6913.

Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. Phil Trans R Soc London B 1999;354:721-738.

Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. Proc R Soc London B 1997;264:1629-1638

Baquero, F; Baquero-Artigao, G; Cantón, R; García-Rey, C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2002) 50, Suppl. S2, 27-37.

Bootsma MCJ, Dieckmann O, Bonten MJM. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. PNAS 2006;103:5620-5625

Bootsma MCJ, Bonten MJM, Nijssen S, Fluit AC, Dieckmann O. An algorithm to estimate the importance of bacterial acquisition routes in hospital settings. Am J Epidemiol 2007;166:841-851

Boyce, JM; Pittet, D Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR October 25, 2002 / Vol. 51 / No. RR-16.

Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S, Kibbler C, Singer M, Bellingan G, Wilson APR. Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective Two-centre study. *Lancet* 2005; 365:295-304

Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JÁ, Medley GF, Duckworth GJ, Lai R, Ebrahim S. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modeling. *Health Technol Asses* 2003;7:1-194

Cooper BS, Medley GF, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital and community: stealth dynamics and control catastrophes. *PNAS* 2004;27:10223-10228

Cooper B, Lipsitch M. The analysis of hospital infection data using hidden Markov models. *Biostatistics* 2004;5:223-237

Cooper BS. Confronting models with data. *J Hosp Infect* 2007;65(S2):88-92

Cosgrove, SE; Sakoulas, G; Perencevich, EN; Schwaber, MJ; Karchmer, AW; Carmeli, Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53–9.

D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2002;185:766-773.

Dantas, SR; Moretti-Branchini, ML. Impact of antibiotic-resistant pathogens colonizing the respiratory secretions of patients in an extended-care area of the emergency department. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2003 May;24(5):351-5

Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776

Engemann, JJ; Carmeli, Y; Cosgrove, SE; Fowler, VG; Bronstein, MZ; Trivette, SL; Briggs, JP; Sexton, DJ; Kaye KS. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:592–8.

Fishbain JT, Lee JC, Nguyen HD, Mikita JA, Mikita CP, Uyehara CFT, Hospenthal DR. Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: a Blinded Study to Establish Baseline Acquisition Rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:415-421

Forrester M, Comm B, Pettit AN. Use of stochastic epidemic modeling to quantify transmission rates of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:598-606.

Gastmeier P, Scwhab F, Geffers C, Rüden H. To Isolate or Not to Isolate? Analysis of data from the German Nosocomial Infection Surveillance System Regarding the Placement of Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Private Rooms in Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:109-113

Graffunder, EM; Venezia, RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002;49:999-1005.

Grundmann H, Helriegel B. Mathematical Modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis* 2006;6:39-45

Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ. Risk factors for the transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185:481-488.

Guevara, J; Guevara, JM; Valencia, E; Silva, M; Céliz, E; Zerpa, R; Palomino, S. Resistência a oxacilina em *Staphylococcus* aislados de bacteremias intrahospitalarias. Rev Peru Epidemiol; 7(2):27-9, dic 1994.

Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrel BJ, McDougal LK, Tenover FC, Blumberg HM, King MD. Risk Factors for Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients Admitted to an Urban Hospital: Emergence of Community-Associated MRSA Nasal Carriage. Clin Infect Dis. 2005 Jul 15;41(2):159-66.

Higaa, N, Sithivongb, N; Phantouamathb, B; Insisiengmayb, S; Miyazatoa, T; Iwanagaa, M. Initial stage of hospital contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Lao People's Democratic Republic. Journal of Hospital Infection (2004) 56, 125–130.

Jones, ME; Mayfield, DC; Thornsberry, C; Karlowsky, JA; Sahm, DF; Peterson, D. Prevalence of Oxacillin Resistance in *Staphylococcus aureus* among Inpatients and Outpatients in the United States during 2000. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2002, p. 3104–3105.

Korn, GP; V. Martino, MDV; Mimica, IM; Mimica, LJ; Chiavone, PA; Musolino, LRS. High Frequency of Colonization and Absence of Identifiable Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Intensive Care Units in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2001;5(1):1-7.

Marçal dos Santos AA. O modelo brasileiro para controle de infecções hospitalares: após vinte anos de legislação, onde estamos e para onde vamos? Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais, 2006

Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, Spelman D Control of endemic MRSA—what is the evidence? A personal view. J Hospit Infec 2004, 56:253-268

Maudsley J, Stone SP, Kibbler CC, Iliffe SR, Conaty SJ, Cookson BD, Duckworth GJ, Johnson A, Wallace PG. The community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in older people living in their own homes: implications for treatment, screening and surveillance in the UK. J Hosp Infect. 2004 Jul;57(3):258-62.

McBryde, ES; Bradleya, LC; Whitbya, M; McElwainb DLS An investigation of contact transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Hospital Infection (2004) 58, 104–108.

McBryde ES, Pettitt AN, McElwain DLS. A stochastic mathematical model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: predicting the impact of interventions. J of Theor Biol 2007; 245-470-481.

Melzer,M; Eykyn, SJ; Gransden,WR; ChinnS Is Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* More Virulent than Methicillin-Susceptible *S. aureus*? A Comparative Cohort Study of British Patients with Nosocomial Infection and Bacteremia. Clinical Infectious Diseases 2003; 37:1453–60.

Muller, AA; Mauny, F; Bertin, M; Cornette, C; Lopez-Lozano, JM; Viel, JF; Talon, DR; Bertrand, X. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Antimicrobial Use in a French University Hospital. Clin Infect Dis 2003; 36:971–8.

Muto CA, Jerningan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:362-86.

Naimi, TS; LeDell, KH; Como-Sabetti, K; Borchardt, SM; Boxrud, DJ; Etienne, J; Johnson, SK; Vandenes, F; Fridkin, S; O'Boyle, C; Danila, RN; Lynfield, R. Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. JAMA, 2003;290:2976-84.

Onorato IM, Jones TS, Forrester WR. Using Seroprevalence Data in Managing Public Health Programs. Public Health Reports 1990;105:163-166

Pelupessy I, Bonten MJM, Dieckmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. PNAS 2002;99:5601-5605

- Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med.* 1996 May;100(5):509-16.
- Rubin, RJ; Harrington, CA; Poon, A; Dietrich, K; Greene, JA; Moiduddin, A. The Economic Impact of *Staphylococcus aureus* Infection in New York City Hospitals. *Emerging Infectious Diseases*, January .February 1999; 5(1):9-14.
- Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? *J Hosp Infect* 2001;47:9-18
- Russel LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The Role of Cost-effectiveness Analysis in Health and Medicine. A Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1172-1177
- Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC and the SENTRY Participants Group (Latin América). SENTRY Antimicrobial surveillance Program Report: Latin America and Brazilian Results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004 Feb;8(1):25-79
- Salgado, CD; Farr, BM; Calfee, DP. Community-Acquired Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:131-9.
- Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. *J Hosp Infect.* 2002 May;51(1):43-6.
- Shiell A, Donaldson C, Mitton C, Currie G. Health economic evaluation. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:85-8.
- Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *PNAS* 2004;101:3709-3714
- Smith DL, Levin SA, Laxminarayan R. Strategic interactions in multi-institutional epidemics of antibiotic resistance. *PNAS* 2005;102:3153-3158
- Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of Patients Isolated for Infection Control. *JAMA* 2003;290:1899-1905
- Tavares, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, mai-jun, 200033(3):281-301.
- Von Eff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal Carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *NEJM* 2001;344:11-16
- Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Dis* 1998;26
- White, C. MRSA infections rose by 5% between 2003 and 2004. *BMJ* 329:131,2004.
- Witte, W. Antibiotic Resistance in Gram-Positive Bacteria: epidemiological aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999;44, Topic A,1-9.
- Zavascki AP, Soares FC, Silbert S, Barth AL, Stable carbapenem susceptibility rates among multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. strains in a setting of high prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intern J Antim Ag*, 2007 – in press
- Zeana C, Larson E, Sahni J, Bayuga SJ, Wu F, Della-Latta P. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infect Control Hosp Epidemiol* , v.24, p. 275-279, 2003.