

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/10/2017.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA

Maíris Alarcão Duarte de Oliveira Silvestre

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE *Staphylococcus aureus* EM PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO E DEPENDENTES QUÍMICOS ATENDIDOS EM SERVIÇO HOSPITALAR DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE BOTUCATU, SP.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Adj. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Co-orientadora: Profa. Adj. Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha.

**Botucatu
2017**

Maíris Alarcão Duarte de Oliveira Silvestre

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE *Staphylococcus aureus* EM PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO E DEPENDENTES QUÍMICOS ATENDIDOS EM SERVIÇO HOSPITALAR DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE BOTUCATU, SP.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Adj. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Co-orientadora: Profa. Adja. Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha.

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silvestre, Máiris Alarcão Duarte de Oliveira.

Epidemiologia molecular de *Staphylococcus aureus* em pacientes internados em hospital psiquiátrico e dependentes químicos atendidos em serviço hospitalar de referência no município de Botucatu, SP / Máiris Alarcão Duarte de Oliveira Silvestre. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Coorientador: Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha
Capes: 40101096

1. Epidemiologia molecular. 2. *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. 3. Hospitais psiquiátricos - Pacientes. 4. Usuários de drogas.

Palavras-chave: Epidemiologia molecular; Hospitais psiquiátricos; MRSA; *Staphylococcus aureus*; Usuários de drogas ilícitas.

SUMÁRIO

RESUMO	5
Palavras-chave.....	5
ABSTRACT	6
Key-words.....	6
INTRODUÇÃO	7
<i>Staphylococcus aureus</i> e usuários de drogas ilícitas.....	7
Outros residentes de instituições psiquiátricas	11
Justificativa do presente estudo.	13
OBJETIVOS.....	14
Objetivos gerais.....	14
Objetivos específicos.....	14
METODOLOGIA.....	16
Populações do estudo	16
Critérios de inclusão e exclusão	17
Procedimentos do estudo	18
Identificação de espécie.....	18
Testes de suscetibilidade	19
Extração de DNA	20
Detecção molecular e caracterização de SCCmec	20
Pulsed-field gel electrophoresis	22
Análise de fatores de risco	22
Análises estatísticas.....	23
RESULTADOS.....	24
Prevalência de <i>S. aureus</i> e MRSA.....	24
Fatores de risco para carreamento de <i>S. aureus</i>	27
Caracterização molecular de MRSA	31
DISCUSSÃO	34
CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	42
ANEXO 1: Ficha de Levantamento de Dados	53
ANEXO 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	55
ANEXO 3: Termo de consentimento livre e esclarecido para responsáveis legais.	57
ANEXO 4: Parecer CEP.....	59
ANEXO 5: Artigo enviado para publicação.....	62

RESUMO

Usuários de drogas ilícitas (UDI) são reconhecidos como grupo de especial risco para estafilococcias. Nessa população foi descrito o primeiro surto de *Staphylococcus aureus* associados à comunidade (CA-MRSA). No entanto, a maior parte dos estudos relacionando *S. aureus* e MRSA a drogadição aborda usuários de substâncias endovenosas. No Brasil, a maior parte de dependentes é usuário de drogas inalatórias, especialmente o crack. Uma parcela destes dependentes tem múltiplas passagens por clínicas de recuperação. Um outro grupo institucionalizado ainda relevante no Brasil são os pacientes com internações de longa permanência em hospitais psiquiátricos. Apesar da reforma psiquiátrica e sua ênfase na desinstitucionalização, aspectos de vulnerabilidade social e abandono por familiares determinam ainda a residência de pacientes em hospitais psiquiátricos. Os dois grupos descritos acima são expostos a diferentes pressões epidemiológicas e estão tanto em maior risco de doença estafilocócica invasiva quanto em posição estratégica para manutenção e disseminação de isolados. Este estudo teve por objetivo identificar a prevalência e fatores preditores do carregamento de *S. aureus* e MRSA em UDI internados no Serviço Hospitalar de Referência de Álcool e Drogas (SARAD) e pacientes residentes no Hospital Psiquiátrico Cantídio de Moura Campos, ambos localizados em Botucatu, SP. Caracterização molecular de isolados de MRSA foi realizada. Foram estudados 220 sujeitos, 138 do SARAD e 82 do hospital psiquiátrico. As prevalências de *S. aureus* e MRSA para os dois serviços foram 26,8%/4,5% e 24,3%/7,3%, respectivamente. O uso de cocaína inalatória foi associado a maior carregamento de *S. aureus* entre dependentes químicos, enquanto a idade apresentou associação negativa com esse desfecho nos pacientes do hospital psiquiátrico. A análise de 14 isolados de MRSA obtidos de 10 sujeitos da pesquisa revelou um cluster englobando 8 isolados de 5 sujeitos. Ao todo, foram identificados isolados carregando SCCmec tipo IV (7 sujeitos), I (2 sujeitos) e II (1 sujeito). Nossos achados sugerem que prevalência de colonização por MRSA nos grupos estudados é superior àquela encontrada na população geral. Esses grupos são portanto, mais vulneráveis a infecções de difícil tratamento e podem contribuir para disseminação do MRSA em suas redes sociais e na população como um todo.

Palavras-chave

usuários de drogas ilícitas, hospitais psiquiátricos, *Staphylococcus aureus*, MRSA, epidemiologia molecular.

ABSTRACT

Illicit drug users (IDUs) are recognized as a group at particular risk for staphylococci. In this population the first outbreak of community-associated *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) was described. However, most studies relating *S. aureus* and MRSA to drug abuse address users of intravenous substances. In Brazil, most dependents are users of inhaled drugs, especially crack. A proportion of these IDUs have multiple passages through recovery clinics. Another institutionalized group still relevant in Brazil are patients with long-term hospitalizations in psychiatric hospitals. In spite of the psychiatric reform and its emphasis on deinstitutionalization, aspects of social vulnerability and abandonment by relatives also determine the residence of patients in psychiatric hospitals. The two groups described above are exposed to different epidemiological pressures and are both at higher risk of invasive staphylococcal disease and in a strategic position for maintenance and dissemination of isolates. The objective of this study was to identify the prevalence and predictors of the carrying of *S. aureus* and MRSA in IDUs admitted to the Hospital of Reference for Alcohol and Drugs (SARAD) and patients residing in the Psychiatric Hospital Cantídio de Moura Campos, both located in Botucatu, São Paulo State, Brazil. Molecular characterization of MRSA isolates was performed. A total of 220 subjects were enrolled, 138 from the SARAD and 82 from the psychiatric hospital. The prevalences of *S. aureus* and MRSA for the two services were 26.8% / 4.5% and 24.3% / 7.3%, respectively. The use of inhaled cocaine was associated with increased carriage of *S. aureus* among chemical dependents, while age was negatively associated with this outcome in the patients of the psychiatric hospital. Analysis of 14 MRSA isolates from 10 subjects revealed a cluster comprising 8 isolates from 5 subjects. Our findings suggest that the prevalence of MRSA colonization in the groups studied is higher than that found in the general population. These groups are therefore more vulnerable to difficult-to-treat infections and can contribute to the spread of MRSA in their social networks and in the population as a whole.

Key-words

Illicit drug users, Psychiatric hospitals, *Staphylococcus aureus*, MRSA, molecular epidemiology.

INTRODUÇÃO

***Staphylococcus aureus* e usuários de drogas ilícitas**

Usuários de drogas ilícitas (UDI) são um grupo especialmente suscetível a infecções bacterianas.¹ Entre os diversos fatores que contribuem para essa vulnerabilidade, estão incluídos²:

- (a) a contaminação de componentes da substância consumida;
- (b) utensílios associados ao consumo – tais como seringas, agulhas, cachimbos, papel, algodão;
- (c) práticas de preparo das drogas para consumo, incluindo fracionamento, liquefação e/ou diluição em água ou outros líquidos não estéreis;
- (d) o ambiente de consumo de drogas, usualmente coletivo, muitas vezes aglomerado e via de regra com péssimas condições de higiene;
- (e) alterações na microbiota comensal dos UDIs, associadas ao déficit de autocuidado;
- (f) efeitos imunomodulatórios diretos ou indiretos.

Deve-se acrescentar a todos esses itens a frequente internação dos dependentes químicos em hospitais de doentes agudos³ – por exemplo, em crises de overdose,⁴ por comorbidades^{5,6} ou acidentes com trauma⁷

– e clínicas de reabilitação.⁷ Entre os agentes bacterianos que causam infecção em UDI podem ser listados *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus aureus*.⁸

Em UDI, *S. aureus* é fortemente implicado na etiologia de infecções de pele/partes moles^{9,10} e endocardites infecciosas.^{11,12} É digno de nota que o primeiro surto de *S. aureus* meticilina-resistente associado à comunidade (CA-MRSA) foi descrito entre UDI em Detroit, Estados Unidos.¹³ O uso de drogas ilícitas foi identificado como importante fator preditivo de infecções pelo clone USA300 de CA-MRSA naquele país.¹⁴ Em série temporal, enquanto as infecções nesse grupo permanecem constantes, outras populações são progressivamente mais acometidas. Esse fenômeno levou pesquisadores a sugerir que os UDI foram responsáveis pela disseminação dessa linhagem para a população geral norte-americana. Vale mencionar que infecções por USA300 tem sido associadas a maior propensão a quadros de sepse grave.¹⁵

É importante salientar que a maior parte das infecções e surtos tem sido relatadas entre usuários de drogas endovenosas.^{1,8,11} No entanto, alterações anatômicas e fisiológicas das vias respiratórias relacionadas ao uso de drogas inalatórias foram implicadas na facilitação de colonização por bactérias patogênicas.² Em um estudo realizado por nosso grupo de pesquisa em população carcerária, drogas ilícitas foram fator preditivo independente para colonização por *S. aureus*.¹⁶

No Brasil, o abuso de drogas é frequentemente descrito como “epidêmico”. Ainda que se possa por em dúvida essa definição,¹⁷ é certo que centenas de milhares de pessoas são dependentes de drogas ilícitas no país.¹⁸

Assim como em outros países em desenvolvimento, o abuso de drogas intravenosas é minoritário (e possivelmente de prevalência inferior à observada nos Estados Unidos e Europa).¹⁹ Estudos apontam para tendência cada vez maior da substituição da injeção pela inalação de cocaína e seus derivados – especialmente o crack.²⁰

Pesquisa encomendada pelo Ministério da Justiça à FioCruz em 2011 estimou 370 mil usuários de crack somente nas capitais brasileiras.²¹ Outra pesquisa recente apontou para elevada mortalidade entre usuários de crack no Estado de São Paulo, atingindo 24 por 1.000 pessoas-ano.²² A violência e overdoses são causas frequentes de internações e mortes.²³ Mais preocupante ainda é o aumento no uso de crack e drogas semelhantes entre crianças e adolescentes.^{24,25}

A Política Nacional Antidrogas²⁶ (PNAD) e o Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e outras Drogas²⁷ preveem, em uma de suas vertentes, o fortalecimento de redes de saúde e assistência social aos UDI. Entre os modelos de assistência à saúde estão as clínicas de

desintoxicação.²⁸ Como outras instituições similares, estas são espaços intermediários entre a comunidade e o hospital, e apresentam características favoráveis à disseminação de *S. aureus* e MRSA. Por essa razão, estudos sobre epidemiologia molecular desses agentes podem lançar luz sobre os riscos infecciosos dos UDI e sobre o complexo trânsito de clones bacterianos entre os serviços de saúde e a comunidade.

O Serviço de Atenção e Referência em Álcool e Drogas (SARAD) fica no município de Botucatu – SP, é o primeiro serviço do estado a tratar totalmente pelo Sistema Único de Saúde de pacientes portadores de doenças mentais e usuários de substâncias psicoativas (álcool, tabaco, medicamentos e outras drogas ilícitas) e comorbidades pertencentes a área de abrangência dos 68 municípios da DRS VI de Bauru. O serviço é ligado a autarquia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, mas localiza-se em outro endereço.

Conta com uma área construída de 3.991,60 m², com estrutura predial diferenciada de um hospital comum, possuindo quadra poliesportiva coberta, piscina, área de convívio e lazer com churrasqueira, horta, mesa de sinuca, pebolim, biblioteca, auditório para uso também dos pacientes. Sala específica para realização de cuidados de beleza, cozinha experimental, sendo esses espaços também utilizados para realização de oficinas de geração de renda e cursos profissionalizantes. As enfermarias são divididas conforme sexo e idade, já que são atendidos adolescentes e adultos, possuem quartos de no máximo 3 leitos com banheiro privativo, sendo camas não

hospitalares, propiciando ambiente mais acolhedor. Sendo 26 leitos adultos (masculino e feminino) e 04 leitos infanto-juvenil (masculino e feminino). O hospital possui um setor específico para tratamento de morbidades clínicas, atendendo pacientes de todas as faixas etária e sexo, que exijam maior demanda de cuidados, com camas hospitalares e estrutura para atender urgências e emergências, chamado de unidade de desintoxicação (UD) com capacidade atual de 05 leitos, podendo chegar a 10.

Outros residentes de instituições psiquiátricas

Nas últimas décadas do século XX, houve forte movimento na população e comunidade científica, questionando a ética e efetividade das internações de longa permanência em hospitais psiquiátricos.^{29,30} O Brasil esteve amplamente envolvido nesse movimento.³¹

As principais conquistas em nosso país foram a desinstitucionalização de milhares de pessoas, a reformulação das redes de saúde mental e assistência social (criação dos Centros de Assistência Psicossocial, CAPS) e a inserção do atendimento em ações programáticas do Sistema Único de Saúde (como o Programa de Saúde da Família).³² Em tese, as internações psiquiátricas deveriam ser restritas aos casos em que se necessitava de cuidados agudos.^{31,32}

No entanto, chama atenção o grande número de leitos psiquiátricos registrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Um estudo aponta para mais de 60 mil leitos psiquiátricos cadastrados, com utilização anual de 45 mil.³³ Parte desses pacientes ainda tem internação prolongada.³⁴ Mais grave porém, é a dificuldade em desinstitucionalizar alguns pacientes – decorrente da deficiência de estruturas familiares de apoio e mesmo do desenvolvimento desigual da rede de assistência à saúde mental no território brasileiro.³⁵

Em conjunto, a população de internados de longa permanência e residentes residuais em hospitais psiquiátricos representam uma população numerosa e ainda não suficientemente estudada quanto aos riscos infecciosos. Também não se conhece a epidemiologia de *S. aureus* nesse grupo.

CONCLUSÃO

- Prevalências de carreamento de *Staphylococcus aureus* como um todo e de MRSA em particular em pacientes dependentes químicos admitidos em hospital de referência foram de 28,3% e 2,9%, respectivamente. O carreamento de *S. aureus* nesse grupo foi associado ao uso de cocaína inalatória.
- Entre pacientes internados no hospital psiquiátrico, taxas de prevalência para colonização por *S. aureus* e MRSA foram de 24,3% e 7,3%. Houve associação inversa entre idade e carreamento de *S. aureus*.
- A prevalência global de carreamento de MRSA no estudo foi superior à identificada em inquérito populacional na mesma região. Metade dos sujeitos colonizados por MRSA referia uso de drogas ilícitas.

- A tipagem molecular identificou cluster que agregou metade dos sujeitos colonizados, sugerindo possibilidade de transmissão intra e entre grupos.
- A caracterização do cassete cromossômico (SCCmec) identificou predomínio do tipo IV (epidemiologicamente associado a infecções da comunidade), com ocorrência minoritário dos tipos I e II (mais encontrados no interior de serviços de saúde). Porém não foi possível vincular cada tipo de SCCmec a interações prévias.

REFERÊNCIAS

1. Gordon RJ, Lowy FD. Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 2005; 353:1945-54.
2. Kaushi K, Kapilla K, Praharaj AK. Shooting up: the interface of microbial infections and drug abuse. *J Med Microbiol* 2011; 60: 408-22.
3. Gibbs T, Ross L. Illicit drug use related attendances at accident and emergency services in Aberdeen: a prospective six month survey. *Health Bull (Edinb)*. 2000;58:170-6.
4. Longo MC, Henry-Edwards SM, Humeniuk RE, Christie P, Ali RL. Impact of the heroin 'drought' on patterns of drug use and drug-related harms. *Drug Alcohol Rev*. 2004;23:143-50.
5. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:758-65.
6. Cornford CS, Mason JM, Inns F. Deep vein thromboses in users of opioid drugs: incidence, prevalence, and risk factors. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e781-6.
7. Kenne DR, Boros AP, Fischbein RL. Characteristics of opiate users leaving detoxification treatment against medical advice. *J Addict Dis*. 2010;29:383-94.

8. Levine D, Brown PD. Infections in injection drug users. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2010: 3875-90.
9. Takahashi TA, Maciejewski ML, Bradley K. US hospitalizations and costs for illicit drug users with soft tissue infections. J Behav Health Serv Res. 2010;37:508-18.
10. Hennings C, Miller J. Illicit drugs: What dermatologists need to know. J Am Acad Dermatol. 2013;69:135-42.
11. Bassetti S, Battegay M. *Staphylococcus aureus* infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. Infection. 2004;32:163-9.
12. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2007;45:1200-3.
13. Levine D P, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986;8:374–96.
14. Kreisel KM, Johnson JK, Stine OC, Shardell MD, Perencevich EN, Lesse AJ, Gordin FM, Climo MW, Roghmann MC. Illicit drug use and risk for USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia. Emerg Infect Dis. 2010;16:1419-27.

15. Kreisel KM, Stine OC, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell MD, Lesse AJ, Gordin FM, Climo MW, Roghmann MC. USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk of severe sepsis: is USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with more severe infections? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:285-90.
16. Witzel CL. Isolamento e caracterização de amostras comunitárias de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (CA-MRSA) em uma população carcerária no município de Avaré-SP. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Orientação: Maria de Lourde Ribeiro de Souza da Cunha. 2012.
17. de Almeida-Filho N, Santana VS, Pinto IM, de Carvalho-Neto JA. Is there an epidemic of drug misuse in Brazil? A review of the epidemiologic evidence (1977-1988). *Int J Addict*. 1991;26:355-69.
18. Bastos FI. Structural violence in the context of drug policy and initiatives aiming to reduce drug-related harm in contemporary Brazil: a review. *Subst Use Misuse*. 2012;47(13-14):1603-10.
19. Aceijas C, Friedman SR, Cooper HL, Wiessing L, Stimson GV, Hickman M. Estimates of injecting drug users at the national and local level in developing and transitional countries, and gender and age distribution. *Sex Transm Infect*. 2006;82 (Suppl 3):iii10-7.

20. Ferri CP, Gossop M. Route of cocaine administration: patterns of use and problems among a Brazilian sample. *Addict Behav.* 1999;24:815-21.
21. BRASIL. Perfil dos usuários de crack e/ou similares no Brasil. Brasília: Ministério da Justiça, 2011 [disponível em <http://www.casacivil.gov.br/noticias/perfil-brasil.pdf>, consultado em 01.06.2014]
22. Ribeiro M, Dunn J, Laranjeira R, Sesso R. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction.* 2004 Sep;99:1133-5.
23. Mesquita F, Kral A, Reingold A, Haddad I, Sanches M, Turienzo G, Piconez D, Araujo P, Bueno R. Overdoses among cocaine users in Brazil. *Addiction.* 2001;96:1809-13.
24. Duailibi LB, Ribeiro M, Laranjeira R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2008;24 (Suppl 4):s545-57.
25. Lopes GM, Nóbrega BA, Del Prette G, Scivoletto S. Use of psychoactive substances by adolescents: current panorama. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35 (Suppl 1):S51-61.
26. BRASIL. Política Nacional Sobre Drogas. Brasília: Conselho Nacional Antidrogas, 2005. [Disponível em <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Legislacao/326979.pdf>, consultado em 01/06/2014].
27. BRASIL. DECRETO Nº 7.179, DE 20 DE MAIO DE 2010. Plano Integrado de Enfrentamento ao Crack e outras Drogas.

- Presidência da República/Casa Civil. Brasília, 2010 [Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Decreto/D7179.htm, consultado em 01.06.2014].
28. Crauss RM, Abaid JL. A dependência química e o tratamento de desintoxicação hospitalar na fala dos usuários. Contextos Clínicos 2012, 5:62-72.
 29. Bottomley S. Mental health law reform and psychiatric deinstitutionalization: the issues in New South Wales. Int J Law Psychiatry. 1987;10:369-82.
 30. De Girolamo G. Italian psychiatry and reform law: a review of the international literature. Int J Soc Psychiatry. 1989;35:21-37.
 31. Cavalcanti MT. Psychiatric reform in Brazil: helping build and strengthen the Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2008 ;24:1963.
 32. Hirdes A. A reforma psiquiátrica no Brasil: uma (re) visão. Cien Saude Colet. 2009;14:297-305.
 33. Kilsztajn S, Lopes Ede S, Lima LZ, Rocha PA, Carmo MS. Leitos hospitalares e reforma psiquiátrica no Brasil . Cad Saude Publica. 2008;24:2354-62.
 34. Fleck MP, Wagner L, Wagner M, Dias M. Long-stay patients in a psychiatric hospital in Southern Brazil. Rev Saude Publica. 2007;41:124-30.
 35. TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO. Avaliação das ações de atenção à Saúde Mental. Brasília, 2005 [disponível em

http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/comunidades/programas_governo/areas_atuacao/saude/saude_mental_sum.pdf, consultado em 01.06.2014].

36. Koneman EV, Allen SD, Sowell VR, Sommer HM. Introdução à microbiologia médica. In: Diagnóstico microbiológico: texto e Atlas colorido. 5º ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Tenth Edition (M02-A10). CLSI, 2009.
38. Murakami K, Minamide K, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1991; 29:2240-44.
39. Milheirício C, Oliveira DC, de Lencastre H. Update to the multiplex PCR strategy for assignment of mec element types in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3374-7.
40. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, Fussing V, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, El Solh N, Cuny C, Witte W, Tassios PT, Legakis N, van Leeuwen W, van Belkum A, Vindel A, Laconcha I, Garaizar J, Haeggman S, Olsson-Liljequist B, Ransjö U, Coombes G, Cookson B. Harmonization of Pulsed-Field Gel Electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a

- single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. J Clin Microbiol 2003; 41: 1574-85.
41. Rasschaert G, Vanderhaeghen W, Dewaele I, Janez N, Huijsdens X, Butaye P, Heyndrickx M. Comparison of fingerprinting methods for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 398. J Clin Microbiol. 2009;47:3313-22.
 42. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am J Public Health 1989; 79:340-9.
 43. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, McDougal LK, Chaitram J, Jensen B, Fridkin SK, Killgore G, Tenover FC. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. J Infect Dis 2006; 193: 172–179.
 44. Hamdan-Partida A, Sainz-Espuñes T, Bustos-Martínez
Characterization and persistence of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. J Clin Microbiol 2010; 48: 1701–1705.
 45. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. J Infect Dis 2008; 197: 1226–1234.

46. Vayalumkal JV, Suh KN, Toye B, Ramotar K, Saginur R, Roth VR. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): an affliction of the underclass. *CJEM*. 2012;14:335-43.
47. Crum-Cianflone NF, Wang X, Weintrob A, Lalani T, Bavaro M, Okulicz JF, Mende K, Ellis M, Agan BK. Specific Behaviors Predict *Staphylococcus aureus* Colonization and Skin and Soft Tissue Infections Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:ofv034.
48. Wooten DA, Winston LG. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med*. 2013;107:1266-70.
49. Gilbert M, MacDonald J, Gregson D, Siushansian J, Zhang K, Elsayed S. Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness or incarceration. *CMAJ*. 2006;175:149–54.
50. Popovich KJ, Snitkin E, Green SJ, Aroutcheva A, Hayden MK, Hota B, Weinstein RA. Genomic Epidemiology of USA300 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Urban Community. *Clin Infect Dis*. 2016;62:37-44.
51. Somers CJ, Bridgeman J, Keenan E. Nasal carriage prevalence of methicillin resistant (MRSA) and methicillin sensitive (MSSA)

- Staphylococcus aureus* for subjects attending a Dublin methadone clinic. *J Infect*. 2010;60:494-6.
52. Colombo C, Senn G, Bürgel A, Ruef C. Clearance of an epidemic clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a drug-use network: a follow-up study in Switzerland. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:650-5.
53. Tufi D, de Vito C, Furnari G, Marzuillo C, Anastasi D, Villari P. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonisation in injection drug users. *Ig Sanita Pubbl* 2007;63:353-66.
54. Atkinson SR, Paul J, Sloan E, Curtis S, Miller R. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among injecting drug users. *J Infect* 2009;58:339-45.
55. Al-Rawahi GN, Schreder AG, Porter SD, Roscoe DL, Gustafson R, Bryce EA. MRSA nasal carriage among injection drug users: six years later. *J Clin Microbiol* 2008;46:477-9.
56. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 9: Doc07.
57. Gwizdala RA, Miller M, Bhat M, Vavagiakis P, Henry C, Neaigus A, Shi Q, Lowy FD. *Staphylococcus aureus* colonization and infection among drug users: identification of hidden networks. *Am J Public Health*. 2011; 101:1268-76.
58. Das S, Harazin M, Wright MO, Dusich I, Robicsek A, Peterson LR. Active Surveillance and Decolonization Without Isolation Is

- Effective in Preventing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Transmission in the Psychiatry Units. Open Forum Infect Dis. 2014;1:ofu067.
59. Farley JE, Ross T, Krall J, Hayat M, Caston-Gaa A, Perl T, Carroll KC. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal and axillary colonization among psychiatric patients on admission to an academic medical center. Am J Infect Control. 2013;41:199-203.
 60. Pires FV, da Cunha Mde L, Abraão LM, Martins PY, Camargo CH, Fortaleza CM. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: a population-based survey. PLoS One. 2014;9:e92537.
 61. Witzel Cde L, Fortaleza CM, de Souza CS, Riboli DF, da Cunha Mde L. Nasopharyngeal carriage of *Staphylococcus aureus* among imprisoned males from Brazil without exposure to healthcare: risk factors and molecular characterization. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014;13:25.
 62. Silveira M. Prevalência e fatores de risco para carreamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em idosos institucionalizados na cidade de Bauru-SP. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, 2013.
 63. Lastoria LC. Colonização por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/AIDS acompanhadas em um serviço

ambulatorial de referência em Botucatu (SP): prevalência, resistência à meticilina e epidemiologia molecular. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, 2016.

64. Foxman B, Riley L. Molecular epidemiology: focus on infection. *Am J Epidemiol.* 2001;153:1135-41.