



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

MARIA APARECIDA VITAGLIANO MARTINS

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À
METICILINA ASSOCIADO A SERVIÇOS DE SAÚDE:
PATÓGENO PERSISTENTE E OU EPIDEMIOLOGIA
EM TRANSIÇÃO?**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno C. B. Fortaleza

Co-orientador: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca

**Botucatu
2024**

MARIA APARECIDA VITAGLIANO MARTINS

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À
METICILINA ASSOCIADO A SERVIÇOS DE SAÚDE:
PATÓGENO PERSISTENTE E OU EPIDEMIOLOGIA
EM TRANSIÇÃO?**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno C. B. Fortaleza
Co-orientador: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca

**Botucatu
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Martins, Maria Aparecida Vitagliano.

Staphylococcus aureus resistente à meticilina associado à serviços de saúde : patógeno persistente e ou epidemiologia em transição? / Maria Aparecida Vitagliano Martins. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientador: Karen Ingrid Tasca

Capes: 21202010

1. Epidemiologia. 2. Staphylococcus aureus resistente à meticilina. 3. Mortalidade. 4. Septicemia.

Palavras-chave: Epidemiologia em transição; MRSA; Mortalidade; Mudanças na distribuição clonal; Staphylococcus aureus resistente à meticilina.

Maria Aparecida Vitagliano Martins

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA ASSOCIADO A
SERVIÇOS DE SAÚDE: PATÓGENO PERSISTENTE E OU EPIDEMIOLOGIA EM
TRANSIÇÃO?**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno C. B. Fortaleza.

Co-orientador: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante
Universidade de Estadual Paulista

Prof. Dr. Gabriel Berg de Almeida
Universidade de Estadual Paulista

Prof. Dr. Fernando Belíssimo Rodrigues
Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto)

Profa. Dra. Maria Clara Padoveze
Universidade de São Paulo

Botucatu, 24 de janeiro de 2024.

Agradecimentos

A todos os meus pacientes

Aos meus colegas de trabalho, pela compreensão e auxílio.

Ao meu marido, Ricardo, pela paciência e companheirismo.

À minha mãe, Anna, pelos ensinamentos e confiança.

“O único significado da existência humana é trazer um pouco de luz à escuridão profunda da mera existência.”

Carl Gustav Jung

RESUMO

Contextualização: O MRSA (do inglês, methicilin-resistant Staphylococcus aureus), resistente a quase todos os antimicrobianos beta-lactâmicos, é responsável por grande número de infecções de corrente sanguínea (ICS), com alta letalidade. Cepas de MRSA de diferentes linhagens não se restringem mais a seus ambientes de origem, com intercâmbio entre as de origem hospitalar, comunitária e animal. Nas décadas passadas, predominava como causa de ICS nosocomial o clone epidêmico brasileiro, que carregava em seu cromossomo o SSCmec tipo III (Staphylococcal chromosome cassette, type III), associado à resistência a múltiplas drogas, além dos beta-lactâmicos. Estudos recentes indicam a substituição desse clone por outros que carregam SCCmec II ou IV. A suscetibilidade a antimicrobianos como sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP), clindamicina e ciprofloxacino tem sido utilizada como indicador dessa substituição de clones. **Objetivo:** Identificar alterações epidemiológicas, clínicas e de resistência observadas em ICS por MRSA ao longo do tempo. **Método:** Nosso estudo foi realizado em duas etapas, ambas através da análise do banco de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pertencente à Universidade Estadual Paulista. Na primeira etapa, ecológica, utilizamos estratégia de análise de séries temporais (Joinpoint Regression) para identificar alterações na tendência da resistência de ICS por MRSA a SMX/TMP, clindamicina e ciprofloxacino, no período de 2005 a 2019. Em um segundo estudo, utilizamos abordagem de base individual para casos de ICS MRSA diagnosticados entre 2012 e 2021: uma análise tipo caso-caso, para identificar diferença nos preditores de ICS por MRSA suscetível versus resistente a SMX/TMP, seguida de um estudo de coorte de fatores associados a óbito em pacientes com ICS por MRSA. **Resultados:** No estudo ecológico, observamos uma queda abrupta da resistência a SMX/TMP a partir de 2008, com pequeno aumento após 2018. Essa tendência não foi coincidente com aquelas da resistência a clindamicina e ciprofloxacino. No estudo caso-caso, observamos grande similaridade entre pacientes com HA-MRSA resistente ou suscetível a SMX/TMP, sendo os fatores diferenciais pouco relevantes. A mortalidade na coorte esteve associada ao foco pulmonar (HR=2,24; IC95%=1,40-3,57) e de pele/partes moles (HR=2,95, IC95%=1,44-6,07), índice de comorbidades de Charlson (HR=1,15; IC95%=1,08-1,23), doença pulmonar (HR=1,64; IC95%=1,08-2,52) e presença de cateter venoso central (HR=2,08; IC95%=1,23-3,51); a

antibioticoterapia apropriada foi associada a menor e mais tardia progressão para óbito ($H=0,29$; $IC95\%=0,18-0,48$). Não houve impacto da pandemia de covid-19 sobre o prognóstico. **Conclusão:** Nossos estudos indicam uma mudança na distribuição clonal do MRSA no HCFMB/UNESP, porém sem correspondência, entre o aumento da sensibilidade ao SMX/TMP e diminuição da mortalidade geral entre pacientes portadores de ICS por MRSA e ou por cepas de MRSA sensíveis ao SMX/TMP. Nossos dados estão de acordo com os relatos da literatura que indicam alta taxa de mortalidade entre os pacientes portadores de ICS por MRSA, sugerindo a necessidade de implementação de melhorias nos cuidados de tais pacientes, através da otimização de medidas preventivas (de controle da disseminação do MRSA), diagnósticas (maior presunção) e, principalmente, instituição célere da terapia antimicrobiana adequada (anti-MRSA).

Palavras-chave: MRSA, Infecção da Corrente Sanguínea, Resistência Antimicrobiana, Sulfametoxazol/Trimetoprim, Epidemiologia.

ABSTRACT

Context: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), resistant to almost all beta-lactam antimicrobials, causes great number of bloodstream infections (BSIs), with high case-fatality ratios. MRSA strains of different lineages are no longer restricted to their environments of origins, with interchange occurring between those of hospital, community and animal origins. In past decades, the Brazilian epidemic clone predominated as the cause of nosocomial BSI, and it carried the SCCmec type III (Staphylococcal Chromosome Cassette, type III) in its chromosome, associated with resistance to multiple drugs in addition to beta-lactam. Recent studies indicate the replacement of this clone by others carrying SCCmec II or IV. Susceptibility to antimicrobials such as sulfamethoxazole/trimethoprim (SMX/TMP), clindamycin, and ciprofloxacin has been used as an indicator of this clone replacement. **Objective:** To identify epidemiological, clinical, and resistance changes observed in BSIs caused by MRSA over time. **Method:** Our study was conducted in two stages, both through the analysis of the database of the Hospital das Clínicas of the Botucatu Medical School, belonging to the São Paulo State University. In the first, ecological stage, we used a time-series analysis strategy (Joinpoint Regression) to identify changes in the trend of resistance in MRSA BSIs to SMX/TMP, clindamycin, and ciprofloxacin, in the period from 2005 to 2019. In a second study, we used an individual-based approach to BSIs cases diagnosed between 2012 and 2021: a case-case analysis to identify differences in predictors of BSI caused by MRSA susceptible versus resistant to SMX/TMP, followed by a cohort study of factors associated with death in patients with BSIs due to MRSA. **Results:** In the ecological study we observed an abrupt drop in resistance to SMX/TMP from 2008 onwards, with a slight increase after 2018. This trend was not coincident with those of resistance to clindamycin and ciprofloxacin. In the case-case study, we found significant similarity between patients with MRSA resistant or susceptible to SMX/TMP, with few relevant differentiating factors. Mortality in the cohort was associated with pulmonary (HR=2.24; 95% CI=1.40-3.57) and skin/soft tissue (HR=2.95, 95% CI=1.44-6.07) focus, Charlson comorbidity index (HR=1.15; 95% CI=1.08-1.23), lung disease (HR=1.64; 95% CI=1.08-2.52), and the presence of a central venous catheter (HR=2.08; 95% CI=1.23-3.51). On the other hand, appropriate antibiotic therapy was associated with a lower and delayed progression to death (HR=0.29; 95% CI=0.18-0.48). The COVID-19 pandemic had no impact on the

prognosis. **Conclusion:** Our studies indicate a change in the clonal distribution of MRSA in HCFMB/UNESP, but without correspondence between the increased sensitivity to SMX/TMP and the overall decrease in mortality among patients with MRSA BSIs or those with MRSA strains susceptible to SMX/TMP. Our data align with literature reports indicating a high mortality rate among patients with MRSA BSIs, suggesting the need for improvements in the care of such patients through the optimization of preventive (MRSA spread control), diagnostic (increased presumption), and, primarily, prompt institution of appropriate antimicrobial therapy (anti-MRSA).

Keywords: MRSA, Bloodstream Infection, Antimicrobial Resistance, Sulfamethoxazole/Trimethoprim, Epidemiology.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Resistência do MRSA a SMX/TMP (3 Joinpoints)	39
Gráfico 2 - Resistência do MRSA à Clindamicina (1 Joinpoint)	40
Gráfico 3 - Resistência do MRSA à Ciprofloxacina (2 Joinpoints)	41
Gráfico 4 - Gráfico de Kaplan-Meier: idade <i>versus</i> sobrevida	54
Gráfico 5 - Gráfico de Kaplan-Meier: doença pulmonar <i>versus</i> sobrevida	55
Gráfico 6 - Gráfico de Kaplan-Meier: Escore Charlson <i>versus</i> sobrevida	56
Gráfico 7- Gráfico de Kaplan-Meier: sítio primário infecção <i>versus</i> sobrevida	57
Gráfico 8 - Gráfico de Kaplan-Meier: traqueostomia <i>versus</i> sobrevida	58
Gráfico 9 - Gráfico de Kaplan-Meier: AMB adequado <i>versus</i> sobrevida	59
Gráfico 10 - Gráfico de Kaplan-Meier: sensibilidade a SMX/TMP <i>versus</i> sobrevida .	60
Gráfico 11 - Gráfico de Kaplan-Meier: COVID <i>versus</i> sobrevida	61
Gráfico 12 - Gráfico de Kaplan-Meier: pandemia <i>versus</i> sobrevida	62

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 - Diagrama mostrando os dois estudos realizados, com dados anteriores (“caso-caso”) e posteriores (“coorte”) ao momento do diagnóstico de Infecção de Corrente Sanguínea por MRSA	32
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo das diferenças genéticas, microbiológicas, epidemiológicas e clínicas entre HA-MRSA e CA-MRSA	20
Tabela 2 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP	43
Tabela 3 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP (continuação)	44
Tabela 4 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP (continuação)	45
Tabela 5 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP (continuação)	46
Tabela 6 – Variáveis preditoras da sensibilidade do MRSA ao SMX/TMP na análise de regressão logística multivariada	47
Tabela 7 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva para MRSA após 48 horas de internação.....	49
Tabela 8 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva para MRSA após 48 horas de internação (continuação)	50
Tabela 9 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva para MRSA após 48 horas de internação (continuação)	51
Tabela 10 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva para MRSA após 48 horas de internação (continuação)	52
Tabela 11 – Variáveis preditoras de óbito na análise de regressão de Cox	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	antimicrobiano
BEC	do inglês, <i>Brazilian Epidemic Clone</i>
CA-MRSA	do inglês, <i>Community Associated Methicillin-Resistant S. aureus</i>
CCs	complexos clonais
COVID-19	doença causada pelo novo coronavírus
<i>ccrAB</i>	cassete cromossômico da recombinase AB
<i>ccrC</i>	cassete cromossômico da recombinase C
EGM	elemento genético móvel
HA-MRSA	do inglês, <i>Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus</i>
HMC	hemocultura
ICS	infecção de corrente sanguínea
IPCS	infecção primária de corrente sanguínea
IRAS	infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LA-MRSA	do inglês, <i>Livestock Associated Methicillin-Resistant S. aureus</i>
MDR	microrganismos multidroga-resistentes
MRSA	do inglês, <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	do inglês, <i>Methicillin-Sensitive S. aureus</i>
ORSA	do inglês, <i>Oxacilin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBP	do inglês, <i>Penicilin Binding Protein</i>
PVL	do inglês, <i>Panton-Valentine Leukocidin</i>
RT-PCR	do inglês, <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	Novo coronavírus, causador da doença COVID 19
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCC <i>mec</i>	do inglês, <i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i>
SMX/TMP	sulfametoxazol/trimetoprim
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE	15
1.2	Infecções pelo methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	15
1.3	Origem e relevância do MRSA	16
1.4	Perfis epidemiológicos do MRSA: HA-MRSA, CA-MRSA e LA-MRSA ...	18
1.5	Mudanças na distribuição clonal do MRSA no BRASIL	22
1.6	Suscetibilidade ao SMX/TMP como marcador da mudança clonal	24
1.7	Mortalidade MRSA versus MSSA	24
1.8	Coinfecções por MRSA e COVID-19	25
1.9	Justificativa	26
2	OBJETIVOS	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos	29
3	MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1	Delineamento do Estudo 1 - Análise de séries temporais	30
3.2	Delineamento do Estudo 2 - Estudo observacional misto	31
3.3	Solicitação de dispensa de aplicação do TCLE	32
3.4	Procedimentos operacionais	33
3.4.1	Análise de séries temporais	33
3.4.2	Estudo observacional de delineamento misto	33
3.4.3	Variáveis coletadas	34
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5	RESULTADOS	38
5.1	Análise de séries temporais	38
5.2	Estudo observacional de delineamento misto	42
5.2.1	Estudo “caso-caso”	42
5.2.2	Estudo de coorte	48
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÃO	68
8	REFERÊNCIAS	69
9	ANEXOS	78

1 INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÕES DA CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

As infecções da corrente sanguínea (ICS), muitas vezes associadas a cateteres venosos centrais, são, na maioria das vezes, causadas por microrganismos multidroga-resistentes (MDR) e estão relacionadas ao aumento da mortalidade, do tempo de permanência hospitalar e dos custos. Nos Estados Unidos da América (EUA) a mortalidade varia entre 10 e 25% e, dados da coorte do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), que inclui 43 países em desenvolvimento, apontam para mortalidade de cerca de 17%. As ICS prolongam o tempo e os custos da internação, estimados em \$ 39.000 nos EUA e, no Brasil, dados preliminares sugerem que variem entre 7.906 dólares americanos a quase R\$100.000,00 por episódio (BRASIL, 2017). No Brasil, o estudo Brazilian SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*) apontou 40% de mortalidade, entre pacientes com ICS, bem acima da mortalidade em outros países (MARRA, *et al*, 2011).

1.2 Infecções pelo methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, MRSA (do inglês methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*) é um dos principais causadores de infecções hospitalares como, por exemplo, infecções de pele e partes moles, do trato urinário e sítio cirúrgico, pneumonia, derrame pleural, infecção de corrente sanguínea, endocardite e osteomielite (DOMINSKI, 2022; LI, 2018). MRSA, atualmente, também é responsável por um grande número de infecções adquiridas na comunidade, principalmente infecções graves, de pele e tecidos moles, e a casos de pneumonia fatal em crianças pequenas, e adultos saudáveis (LAKHUNDI, *et al*, 2018). Vários fatores estão relacionados à patogênese do MRSA adquirido em ambiente hospitalar: internação em unidade de tratamento intensivo, hospitalização prolongada, doença de base grave, procedimentos invasivos e exposição prolongada, ou repetida, aos antimicrobianos (LIMA, *et al*, 2015; TAVARES, 2014). Por sua vez, o MRSA adquirido na comunidade, que evoluiu de forma independente das cepas hospitalares, é mais

prevalente em determinados grupos populacionais, como crianças, pessoas privadas de liberdade, homossexuais masculinos, idosos moradores de asilos, moradores de áreas livres, atletas e soldados (COOKE, *et al*, 2010; LAKHUNDI, *et al*, 2018)

As infecções por MRSA podem ser consideradas endógenas quando pacientes colonizados desenvolvem um quadro de infecção, ou exógenas, quando essas infecções são causadas pela prima aquisição desse patógeno. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (BRASIL, 2021), cerca de 20 a 40% da população em geral carrega *S. aureus* na nasofaringe e, de 6 a 18%, MRSA. A colonização é considerada fator de risco para o desenvolvimento de infecção e a cepa responsável pela colonização é, em 80% dos casos, o agente causador da infecção. (DOMINSKI, 2022; LAKHUNDI, *et al*, 2018; MARZEC, *et al.*, 2016; SEAS, *et al.*, 2018), o que reforça a importância epidemiológica da colonização nasal (EIFF, *et al.*, 2001).

A incidência de bacteremia é de 1% para pacientes previamente colonizados e, de 0,05%, para pacientes não colonizados por MRSA, por ocasião da admissão hospitalar (MARZEC, *et al.*, 2016; SEAS, *et al.*, 2018; SILVEIRA, M., *et al.*, 2018). Estudos multicêntricos atuais demonstram que isolados de MRSA são responsáveis por, aproximadamente, 45% das bacteremias causadas por *S. aureus* na América Latina, sendo que os maiores percentuais se encontram em hospitais brasileiros, podendo exceder 60% (SEAS, *et al.*, 2018). De acordo com os dados notificados à Anvisa, MRSA corresponde a 59,1 % das amostras de *S. aureus*, isoladas de pacientes adultos com ICS, hospitalizados em ambiente de UTI (BRASIL, 2019).

1.3 Origem e relevância do MRSA

A resistência dos estafilococos aos antimicrobianos é extremamente difundida em todo o mundo. No meio comunitário, os estafilococos mostram elevada resistência às penicilinas G e V, ampicilina e amoxicilina, devido produção da enzima penicilinase, que as inativam (TAVARES, 2014). No ambiente hospitalar surgiu, de forma sobreposta, elevada resistência à meticilina e, tais estafilococos, receberam a denominação de MRSA ou ORSA (Oxacilin-Resistant *Staphylococcus aureus*) (TAVARES, 2014).

A resistência dos estafilococos à penicilina começou a ser descrita poucos anos após o início do seu uso, e está relacionada a alterações cromossômicas induzidas por plasmídeos, com produção da enzima penicilinase, codificada pelo gene *blaZ*, com

capacidade de hidrolisar o anel betalactâmico e inativar o antimicrobiano (BRASIL, 2020; LAKHUNDI, *et al*, 2018). Já o principal mecanismo de resistência à meticilina, assim como para a maioria dos betalactâmicos, está relacionado à alteração do sítio de ação dos antimicrobianos, as proteínas ligadoras de penicilinas, denominadas PBPs (do inglês, *Penicillin-Binding Proteins*), com codificação de uma nova PBP, a PBP2a ou PBP2' (BRASIL, 2020), que possui baixa afinidade aos betalactâmicos, tornando a resistência praticamente completa a quase todos antimicrobianos desta classe (DUARTE, *et al*, 2018), com exceção das cefalosporinas de quinta geração, ceftaroline e ceftobiprole.

MRSA surgiu quando o *S. aureus* adquiriu o gene de resistência à meticilina, *mecA*, através da transferência genética horizontal, mediada por um elemento genético móvel, denominado cassete cromossômico estafilocócico, SCC (do inglês, *Staphylococcal Cassette Chromosome*) que ocorre, exclusivamente, entre as espécies de *Staphylococcus*. Os elementos de SCC que carregam o gene *mecA*, denominados SCC*mec*, estão integrados nos cromossomos das cepas de MRSA (LAKHUNDI, *et al*, 2018; TAVARES, 2014).

As alterações das PBPs, formando PBP2a ou PBP2', são codificadas, principalmente, pelo gene *mecA*, presente no SCC*mec*. Este elemento genômico é composto pelo complexo gênico *mec*, que contém o gene *mecA*, responsável pela resistência à meticilina; pelo complexo gênico *ccr*, que codifica recombinases sítio específicas, ou seja, cassete cromossômico da recombinase *ccr* (*ccrAB* e ou *ccrC*), responsável pela sua mobilidade, e resistência a outros agentes antimicrobianos, e pelas regiões de junção (J regions) (LAKHUNDI, *et al*, 2018).

Além do gene *mecA*, o complexo gênico *mec* pode conter outros genes que, também, codificam a resistência à meticilina (*mecB*, *mecC* e ou *mecD*). O gene *mecC*, homólogo ao *mecA*, foi detectado em seres humanos e animais, e o gene *mecB*, codificado por plasmídeo, foi identificado em *swabs* nasais, coletados em estudo de vigilância, realizado em hospital alemão (BECKER, *et al*, 2013; DUARTE, *et al*, 2018). As regiões de junção (J) são componentes não essenciais do cassete e podem conter determinantes, adicionais, para resistência antimicrobiana. São classificadas como J1, J2 e J3, de acordo com a sua localização no SSC*mec*, sendo que a região J3 inclui genes de resistência a antimicrobianos, codificada por plasmídeos, como, por exemplo, para tetraciclinas e aminoglicosídeos (LAKHUNDI, *et al*, 2018).

As combinações entre as classes do complexo gênico *mec*, e os tipos de

complexo gênico *ccr*, resultam na classificação dos tipos de *SCCmec*, ao passo que a variação da região J é usada como base para a definição dos seus subtipos. Até o momento, foram identificados treze tipos de *SCCmec* em cepas de MRSA (*SCCmec* I-XIII) (IWG-SCC, 2009; LAKHUNDI, *et al*, 2018).

1.4. Perfis epidemiológicos do MRSA: HA-MRSA, CA-MRSA e LA-MRSA

Staphylococcus aureus parece ser um organismo muito adaptável, prosperando em ambientes únicos, com o constante surgimento de novas cepas, causando novos tipos de doenças, apresentando rápida disseminação, e ou respostas às intervenções, com grande impacto nos cuidados à saúde. Exemplos da adaptabilidade do *S. aureus* incluem a aquisição do *SCCmec*, conferindo resistência à meticilina (GILL, *et al*, 2005; LAKHUNDI, *et al*, 2018), a epidemia pelo HA-MRSA (do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*), com aumento dramático de sua incidência mundial nos últimos vinte anos, e o surgimento do CA-MRSA (do inglês, *Community Associated Methicillin-Resistant S. aureus*), que evoluiu de forma independente das cepas hospitalares, estando associado a infecções graves, de pele e tecidos moles, e a casos de pneumonia fatal em crianças pequenas, e adultos saudáveis (LAKHUNDI, *et al*, 2018). A emergência de LA-MRSA associado ao gado (do inglês, *Livestock Associated Methicillin-Resistant S. aureus*) é outro exemplo da sua natureza em constante mudança (ARMAND-LEFEVRE, *et al*, 2005; LAKHUNDI, *et al*, 2018; NICHOLSON, *et al*, 2013; VOSS, *et al*, 2005).

Embora HA-MRSA e CA-MRSA sejam entidades diferentes, com nichos ecológicos próprios, observa-se a ocorrência de intercâmbio entre eles, com relato do isolamento de CA-MRSA em hospitais e de HA-MRSA na comunidade (CHUA, *et al*, 2008; LAKHUNDI, *et al*, 2018). Além disso, há grande variação do potencial invasivo das cepas de HA-MRSA, sugerindo natureza dinâmica e ou evolução temporal das populações de *S. aureus* (LAKHUNDI, *et al*, 2018).

Frequentemente, as cepas de HA-MRSA apresentam *SCCmec* tipos I, II ou III e são resistentes a vários antimicrobianos, incluindo, macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, tetraciclina, mupirocina e sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP). Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina), linezolida e tigeciclina são as opções terapêuticas nesses casos. Entretanto, a partir de 1996, foram descritos *S. aureus* com diminuição da sensibilidade à vancomicina e à teicoplanina, denominados GISA

(do inglês, *Glycopeptide-Intermediate S. aureus*) (TAVARES, 2014). Nos EUA, a partir de 2002, foram identificados *S. aureus* com elevada resistência à vancomicina e à teicoplanina, denominados GRSA (do inglês, *Glycopeptide-Resistant S. aureus*), cujo mecanismo de resistência está relacionado ao espessamento da parede celular ou ao aprisionamento das drogas, devido a hiperprodução de componentes da parede. As opções terapêuticas para essa estirpe de *S. aureus* são a quinupristina e dalfopristina (estreptograminas), linezolida, tigeciclina e a daptomicina (TAVARES, 2014).

O termo CA-MRSA se refere ao *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade, que não possui relação com o denominado HA-MRSA (TAVARES, 2014). Os CA-MRSA surgiram na década de 1990, na Austrália, disseminaram-se pela Europa e América do Norte, e foram descritos no Brasil a partir de 2005. Nos anos 2000, tornaram-se importantes agentes de infecções tegumentares graves e pneumonias necrotizantes (DIEP, 2009). Foram caracterizados como um grupo distinto dos HA-MRSA, com padrões diferentes de resistência a antimicrobianos não betalactâmicos e, aparentemente, maior virulência (CARVALHO, *et al*, 2010).

Os CA-MRSA são definidos, epidemiologicamente, como estafilococcus adquiridos em comunidade por pessoas sem contato com hospital, sem diabetes ou outros estados de imunodepressão, sem passado de colonização por MRSA, sem uso de dispositivos permanentes e que não fizeram diálise e ou cirurgia no último ano (COOKE, *et al*, 2010; MEDIAVILLA, *et al*, 2012). O mecanismo de resistência decorre da produção de uma PBP2a codificada, principalmente, pelo SCCmec tipo IV, mas, também, pelo SCCmec tipo V. Geralmente, mostram resistência apenas a betalactâmicos, mantendo sensibilidade a macrolídeos, lincosamidas, ciprofloxacino, SMX/TMP e glicopeptídeos. São produtores de até 18 toxinas, algumas ainda não identificadas no HA-MRSA, entre as quais a leucocidina Panton-Valentine (do inglês, *Panton-Valentine Leukocidin*, PVL), produzida pela maioria dos CA-MRSA, capaz de destruir leucócitos humanos, produzir poros nas células infectadas, causando lesões necróticas da pele e mucosas, além de pneumonia necrotizante (TAVARES, 2014).

A disseminação do CA-MRSA ocorre por contato, é favorecida pela aglomeração, sendo mais comum em crianças, pessoas privadas de liberdade, homossexuais masculinos, idosos moradores de asilos, moradores de áreas livres, atletas e soldados. O quadro clínico é de evolução rápida, causando infecção cutânea em cerca de 75% dos casos. Na maioria das vezes a infecção é de pequena, ou moderada, gravidade (furúnculo, abscesso, celulite) mas podem, no entanto, provocar

fasciíte necrotizante, osteomielite, artrite, endocardite e pneumonias necrotizantes (CARVALHO, *et al*, 2010; COOKE, *et al*, 2010; DIEPP, *et al*, 2009; MEDIAVILLA, *et al*, 2012; TAVARES, 2014). A Tabela 1 apresenta as diferenças clássicas entre HA-MRSA e CA-MRSA.

Tabela 1 - Resumo das diferenças genéticas, microbiológicas, epidemiológicas e clínicas entre HA-MRSA e CA-MRSA (COOKE, *et al*, 2010)

Característica	HA-MRSA	CA-MRSA
Grupos vulneráveis	Pacientes internados, em uso de dispositivos invasivos ou submetidos a cirurgia	Atletas, Homens que fazem sexo com homens, militares, população encarcerada, algumas populações remotas (Ex.: aborígenes australianos)
Cassete cromossômico (SCC<i>mec</i>)*	Tipos I, II e III	Tipos IV a XI
Resistência usual a antimicrobianos	Resistente a SMX/TMP, Clindamicina, Quinolonas	Sensível a SMX/TMP, Clindamicina, Quinolonas
Quadros clínicos típicos	Infecção do sítio cirúrgico Infecção da Corrente Sanguínea Pneumonias associadas a ventilação	Infecção de pele e partes moles Pneumonias

*Cassete cromossômico (Staphylococcal Chromosomal Cassete *mec*): porção do genoma bacteriano que alberga o gene de resistência à meticilina (*mecA*); TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol.

No Brasil, a prevalência do CA-MRSA é pouco conhecida, mas a bactéria já foi demonstrada como contaminante nasal em 7,5% de pessoas, sem fatores de risco, pertencentes à população de Novo Hamburgo (RS) e, também, isolada em pacientes comunitários, e hospitalares, com infecções de pele, pneumonia, endocardite e sepse (MENEGOTTO, *et al*, 2007).

Em estudo conduzido por PIRES, *et al* (2014) com o objetivo de identificar a prevalência de colonização por *S. aureus* na população de Botucatu, cidade localizada no interior do Estado de São Paulo, Brasil, foram coletados *swabs* nasais de 686 habitantes, acima de um ano de idade, obtendo a prevalência de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* de 32,7% (224 isolados). A análise bivariada indicou associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre colonização e sexo masculino, idade menor que 30 anos, profissão estudante, crianças atendidas em creches, praticantes de atividades esportivas regulares, uso de brincos e diabetes mellitus. No

entanto, a análise multivariada, por regressão logística, indicou associação estatisticamente significativa apenas nos indivíduos mais jovens, e naqueles que relataram infecções cutâneas nos últimos doze meses que antecederam a coleta. Os genes codificados para a toxina PVL foram identificados em 5, dos 224 isolados de *S. aureus* (2,2%), todos sensíveis à metilina e, em apenas 1 isolado, houve relato de infecção cutânea recente ($p=0,5$). No mesmo estudo, a prevalência de colonização nasal por MRSA foi de 0,9% (6 isolados) e nenhum dos portadores relatou exposição recente a ambientes hospitalares. Foram avaliados quinze contactantes domiciliares e o MRSA foi identificado em dois deles. Todos os isolados de MRSA abrigavam o tipo IV do SCCmec, mas nenhum carregava genes codificados para a produção da PVL (PIRES, *et al*, 2014).

Assim, a evolução da epidemiologia molecular do *S. aureus* mostrou que cepas de diferentes linhagens não se restringem mais a seus ambientes de origem, havendo intercâmbio entre aquelas de origem hospitalar e comunitária, (HA-MRSA e CA-MRSA), inclusive com a detecção, em ambiente hospitalar, de cepas de origem animal (LA-MRSA) colonizando ou infectando humanos. O elevado uso de AMB em espécies animais, como gado e animais domésticos, aumenta a chance do aparecimento de cepas de LA-MRSA, com risco de transmissão para seres humanos que entram em contato direto com animais, como agricultores, pecuaristas e veterinários (CRESPO-PIAZUELO, D., LAWLOR, P.G, 2021).

A possibilidade de infecção pelo CA-MRSA e pelo LA-MRSA provoca questionamentos a respeito da terapêutica a ser administrada em pacientes com estafilocóccias comunitárias. Nos quadros infecciosos mais graves, como pneumonia, sepse, artrite ou osteomielite, é prudente iniciar o tratamento com glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina), linezolida ou cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim, SMX/TMP), ajustando a terapia antimicrobiana após os resultados das culturas e antibiogramas. Adicionalmente, embora HA-MRSA, CA-MRSA e LA-MRSA sejam entidades diferentes, com nichos ecológicos próprios, observa-se a ocorrência de intercâmbio entre eles, com relato do isolamento de CA-MRSA e LA-MRSA em hospitais e, de HA-MRSA, na comunidade (LAKHUNDI, *et al*, 2018).

1.5 Mudanças na distribuição clonal do MRSA no BRASIL

Desde a sua identificação, em 1959, o MRSA emergiu em diferentes clones. De todos os clones detectados, em todo o mundo, os mais frequentemente relatados pertencem a um dos cinco principais complexos clonais (CCs), ou seja, CC5, CC8 (incluindo o subgrupo CC8-ST239), CC22, CC30 e CC45 (CAMPANILE, *et al.*, 2010; CHAMBERS, DELEO, 2009; FEIL, *et al.*, 2003; LAKHUNDI, *et al.*, 2018). Dentre os cinco principais complexos clonais, CC5 e CC8 são os clones mais prevalentes ao redor do mundo, ambos contendo vários tipos de sequências genéticas, STs (Sequence Type, ST), que diferem entre si por mutações genéticas pontuais, identificadas através da análise dos genes pelo MLST (Multilocus Sequence Typing) (LAKHUNDI, *et al.*, 2018).

A partir da década de 1990, houve a disseminação do Clone Brasileiro Epidêmico (BEC, do inglês *Brazilian Epidemic Clone*), pertencente ao CC8, subgrupo ST239-III A, um dos cinco maiores complexos clonais existentes, tipicamente de transmissão hospitalar (*Healthcare-associated*, HA-MRSA). O BEC carrega o SCCmec tipo III, sendo resistente a vários antimicrobianos. Clindamicina, TMP/SMX e gentamicina são ativos contra menos de 10% dos isolados do BEC que, também, são mais resistentes à fagocitose pelos neutrófilos e monócitos, quando comparados com isolados suscetíveis (OLIVEIRA, *et al.*, 2001; ROSSI, 2011).

No entanto, vários estudos demonstraram mudanças no perfil na população clonal do MRSA nos hospitais brasileiros. Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Brasil, em 2010, conduzido por CAIAFFA-FILHO, *et al.*, (2013), a análise de 50 isolados clínicos, consecutivos, de MRSA, provenientes de diferentes sítios de infecção, mostrou prevalência de apenas 10% do BEC, superado pelo MRSA SCCmec tipo II, pertencente ao CC5, responsável por 60% das infecções no presente estudo. Outros estudos indicaram a emergência de cepas não multidrogas resistentes, carregando o SCCmec tipo IV, isoladas em hemoculturas (TRINDADE, *et al.*, 2005) e, também, colonizando pacientes dermatológicos (PACHECO, *et al.*, 2011). BECKER, *et al.*, (2012) demonstrou a presença do MRSA SCCmec tipo I no Sul do Brasil, alertando quanto à possibilidade de sua disseminação e substituição do BEC.

De acordo com DUARTE, *et al.*, (2018) em estudo conduzido em hospital localizado na região Sudeste do Brasil, a análise de 59 isolados de MRSA,

provenientes de pacientes portadores de ICS e do trato respiratório, coletados entre 2015-2016, mostrou a predominância do SCCmec tipo II (34/52, 65,4%), seguido pelos SCCmec tipo I e IV (8 de cada um, 15,4%) e SCCmec tipo III (1, 1,9%). Foram identificados 20 diferentes “sequence types”, STs, e, com base na similaridade entre elas, as cepas de MRSA foram distribuídas em cinco complexos clonais. A maioria dos MRSA SCCmec tipo II pertencia ao CC5 (23, 67,6%), comumente associado a infecções em seres humanos em todo o mundo. Todos os isolados eram sensíveis à rifampicina, SMX/TMP, linezolida e tigeciclina; todos eram resistentes à oxacilina, eritromicina, clindamicina e ciprofloxacino, e dois isolados eram resistentes à gentamicina.

SILVESTRE, *et al.*, (2020) em estudo conduzido em hospitais psiquiátricos localizados na cidade de Botucatu, especializados no atendimento de usuários de drogas ilícitas não injetáveis e álcool (70 leitos, de curta permanência, hospital 1) e no atendimento de pacientes com doenças psiquiátricas (80 leitos, curta e longa permanência, hospital 2), após a coleta de 220 swabs nasais, observou a seguinte prevalência da colonização por *S. aureus* e MRSA: hospital 1: 28,3% *S. aureus* e 2,9% MRSA; hospital 2: 24,3% *S. aureus* e 7,3% MRSA. Entre os 10 participantes do estudo que carregavam MRSA, 5 apresentavam diagnóstico de alcoolismo, 5 eram usuários de crack e cocaína e 4 relataram internações hospitalares prévias. Interessantemente, os participantes com internações recentes carregavam MRSA SCCmec tipo IV, usualmente oriundo da comunidade e, aqueles portadores de SCCmec tipos I e II, reconhecidamente de origem hospitalar, não relatavam internações anteriores. Os isolados carregavam SCCmec tipo IV (7 pacientes), II (2 pacientes) e I (1 paciente). Um único cluster agrupou 5 dos 10 MRSA identificados, apresentando similaridade com o clone USA500, que tipicamente carrega o SCCmec tipo IV (SILVESTRE, *et al.*, 2020).

Assim, estudos mais recentes (CAIAFFA-FILHO, *et al.*, 2013; DUARTE, *et al.*, 2018; SILVESTRE, *et al.*, 2020) indicam que o BEC está sendo substituído, nos hospitais brasileiros, por clones que carregam o SCCmec tipo II, com aumento significativo da sensibilidade ao SMX/TMP, e aumento discreto da sensibilidade ao ciprofloxacino e clindamicina. Os mesmos estudos indicam a disseminação, ainda que com menor intensidade, de clones de MRSA carregando SCCmec tipo IV nos hospitais brasileiros, provavelmente de origem comunitária.

1.6 Suscetibilidade ao SMX/TMP como marcador da mudança clonal

A suscetibilidade aos antimicrobianos SMX/TMP, ciprofloxacina e clindamicina tem sido proposta como marcador da mudança da distribuição clonal do HA-MRSA. Diversos estudos, conduzidos em diferentes hospitais brasileiros, analisando tanto o perfil molecular quanto a sensibilidade aos AMB, mostraram a substituição do BEC por cepas de HA-MRSA carreando, principalmente, o SCCmec II e, também, um aumento da distribuição do SCCmec IV no ambiente hospitalar, acompanhados por um aumento da sensibilidade das cepas ao SMX/TMP (MAREE, 2007; POMPETTI, *et al.*, 2019; VALOBDAS, *et al.*, 2023).

Desta forma, a mudança da distribuição clonal e do perfil de sensibilidade aos AMB pode refletir na otimização do arsenal terapêutico anti-MRSA. Embora o SMX/TMP não seja uma boa opção para o tratamento de ICS por HA-MRSA, pode ser uma opção razoável para o tratamento de infecções menos graves, como infecções de pele e flebites, adquiridas durante internações hospitalares.

1.7 Mortalidade MRSA versus MSSA

A partir das décadas de 1980/1990, o HA-MRSA tornou-se predominante sobre os isolados suscetíveis, MSSA (do inglês, Methicillin-Sensitive *S. aureus*) como agente de IRAS, acometendo especialmente pacientes graves, com internações prolongadas e submetidos a procedimentos invasivos (CHAMBERS, 1997; CHAMBERS, DELEO, 2009). Nesse contexto, foram realizados diversos estudos sobre epidemiologia (WASHAM, *et al.*, 2018), fatores de risco (LEE, *et al.*, 2021), tipagem molecular (MIAO, *et al.*, 2017) e prognóstico do HA-MRSA, com alguns estudos apresentando resultados controversos, apontando letalidade do HA-MRSA igual ou superior à do MSSA (CONTERNO, *et al.*, 1998; COSGROVE, *et al.*, 2005).

Em metanálise realizada por COSGROVE, *et al.* (2005), em que foram avaliados 3.963 pacientes com bacteremia por *S. aureus*, entre janeiro de 1980 e dezembro de 2000 (2.603 casos, 65,7%, de bacteremia por MSSA, e 1.360, 34,3%, de bacteremia por MRSA), observou-se maior mortalidade entre os pacientes portadores de bacteremia por MRSA, em comparação com portadores de bacteremia por MSSA, resultado que se manteve mesmo após o ajuste para a presença de comorbidades e gravidade da doença de base. De acordo com os autores, as principais razões para

este pior desfecho seriam maior virulência das cepas de MRSA, menor efetividade da vancomicina, invariavelmente usada no tratamento, e demora na instituição do tratamento antimicrobiano correto.

De acordo com BAI, *et al* (2022), em revisão sistemática que avaliou a mortalidade entre pacientes portadores ICS por *S. aureus* (MSSA e MRSA), a metanálise de 341 estudos observacionais, publicados entre janeiro de 1991 e maio de 2021, indicou diminuição da mortalidade geral por ICS por *S. aureus* e, também, da mortalidade em 30 dias na ICS por MRSA, em comparação a período anterior a 2001. No entanto, a partir de 2011, os autores observaram mortalidade crescente entre os pacientes portadores de ICS por MRSA durante o primeiro ano subsequente à infecção (10,4% em 7 dias, 13,3% em 2 semanas, 18,1% em 1 mês, 27% em 3 meses e 30,2% em 1 ano). De acordo com os autores, mais de um, a cada quatro pacientes, morreram dentro dos 90 dias subsequentes à infecção. Apesar da redução da mortalidade geral, tais dados indicam a necessidade da otimização dos cuidados de vigilância, prevenção e tratamento das ICS por MRSA.

1.8 Coinfecções por MRSA e COVID-19

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Em 9 de janeiro de 2020, a OMS confirmou a circulação do novo coronavírus e, em 30 de janeiro, declarou a epidemia uma emergência internacional (LANA, *et al.*, 2020). No Brasil, os primeiros casos surgiram em fevereiro de 2020 e, de acordo com dados do Ministério da Saúde, entre 01/01/2020 e 03/03/2022, foram diagnosticados 37.076.053 casos e 699.276 óbitos pela doença (COVID NO BRASIL, 2022; LANA, *et al.*, 2020).

Coinfecções por vírus e bactérias são comuns e já descritas em indivíduos infectados pelo vírus Influenza, e por outros coronavírus como, SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Vírus e bactérias podem interagir de forma direta, quando o vírus se liga à célula bacteriana ou usa algum metabólito bacteriano ou, de forma indireta, quando o vírus predispõe a infecções bacterianas, através do aumento da adesividade bacteriana devido proliferação de receptores de membrana, destruição de células por enzimas virais, redução da depuração mucociliar, supressão do sistema imune do hospedeiro e indução de disbiose (ARAÚJO, *et al.*, 2021).

Pacientes portadores das formas mais graves do COVID-19, com necessidade

de hospitalização, ventilação mecânica invasiva e instalação de cateteres venosos centrais, evoluíram, frequentemente, com infecções secundárias, muitas causadas por agentes resistentes a múltiplas drogas, entre eles MRSA (ARAÚJO, *et al.*, 2021). CUSUMANO, *et al.*, (2020) reportou 42 casos de bacteremia por *S. aureus* em uma série de 2.679 pacientes, portadores de COVID 19, com taxa de coinfeção de 1,57%. Apesar de pequena, tal associação demonstrou elevada taxa de mortalidade (54,8% em 14 dias e 66,7% em 30 dias). De acordo com metanálise realizada por ADEIZA, *et al.*, (2020), que avaliou 18 estudos sobre a coinfeção por *S. aureus*, MRSA e COVID-19, *S. aureus* foi responsável por 25% das coinfeções reportadas.

Estudo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (POLLY, *et al.*, 2022) reportou aumento de 94% nas IRAS por MRSA em todas as unidades e, de 46%, em unidades de UTI, durante a pandemia pelo SARS-CoV-2, sabidamente associadas a dispositivos invasivos e violação de medidas de prevenção, como higiene das mãos e uso de EPI. Outras publicações mostraram um significativo aumento dos casos de ICS, com impacto na mortalidade, com relato de aumento de 86% no número de infecções por MRSA (RAWSON, *et al.*, 2020) e, também, por outros microrganismos (GARCIA-MENINO, *et al.*, 2021; GASPERINI, *et al.*, 2021; GOMEZ-SIMMONDS, *et al.*, 2020).

1.9 Justificativa

Todos os antimicrobianos podem, potencialmente, exercer pressão seletiva e, portanto, impulsionar a resistência antimicrobiana em patógenos causadores de IRAS, o que demonstra a necessidade de programas de vigilância para definir a distribuição das espécies e seus padrões de resistência (MARRA, *et al.*, 2011). Entre os patógenos envolvidos nas IRAS, o MRSA é responsável por um grande número de infecções e, especificamente, por ICS (BRASIL, 2013, 2014, 2017, 2019, 2020 2021).

Em metanálise recente, BAI, *et al.* (2022) observaram diminuição da mortalidade geral por ICS por *S. aureus* e, também, da mortalidade em 30 dias na ICS por MRSA, em comparação a período anterior a 2001. Porém, a partir de 2011, houve aumento crescente da mortalidade na ICS por MRSA durante o primeiro ano subsequente à infecção. De acordo com os autores, mais de um, a cada quatro pacientes, morreram dentro dos primeiros 90 dias. Apesar da redução da mortalidade

geral, tais dados indicam a necessidade da otimização dos cuidados de vigilância, prevenção e tratamento das ICS por *MRSA*.

Nas décadas de 1990 e 2000, o clone dominante de *MRSA* no Brasil, BEC (do inglês, *Brazilian Epidemic Clone*), carregava o *SCCmec* tipo III e apresentava resistência, simultânea, a múltiplas classes de antimicrobianos (CAMPOS, *et al.*, 2012). Mais recentemente, surgiram evidências de que este clone foi substituído por outro, que carrega o *SCCmec* tipo II (CAIAFFA-FILHO, *et al.*, 2013). Além disso, há relatos de transmissão intra-hospitalar de *MRSA* com *SCCmec* tipo IV, anteriormente característico de infecções comunitárias (MAREE, *et al.*, 2007).

Apesar das diferenças clássica entre HA-*MRSA* e CA-*MRSA*, Tabela 1, estudos recentes demonstraram que cepas com características, genéticas e microbiológicas, do CA-*MRSA* passaram a circular no interior dos serviços de saúde, confundindo os parâmetros tradicionalmente aceitos (RODRIGUES, *et al.*, 2013). Em estudo clássico, DEURENBERG e STOBBERINGHS (2009) questionaram a diferenciação entre HA-*MRSA* e CA-*MRSA* por critérios clínicos, e defenderam o uso de técnicas moleculares para identificação do tipo de *SSCmec*. No entanto, tais técnicas não estão disponíveis em todos os serviços, principalmente nos países em desenvolvimento.

Nesse contexto, em que diversos estudos já exploraram as diferentes características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de prognóstico entre as ICS causadas por *MSSA* e *MRSA*, a análise detalhada dos perfis de resistência do HA-*MRSA* aos antimicrobianos pode fornecer informações a respeito das mudanças na distribuição, e prevalência, dos clones de *MRSA* e, também, trazer alternativas terapêuticas para o tratamento das infecções. Embora o SMX/TMP não seja uma boa opção para o tratamento de ICS por *MRSA*, pode ser uma opção razoável para o tratamento de infecções menos graves, como infecções de pele e flebites, adquiridas durante internações hospitalares.

As diferenças entre os programas de vigilância em diferentes partes do mundo, com relação às metodologias e populações estudadas, impedem que os dados sejam extrapolados para regiões específicas. O estudo das características epidemiológicas das ICS causadas pelo HA-*MRSA*, em hospital universitário do interior do Brasil, com ênfase na sensibilidade aos antimicrobianos, fatores de risco e letalidade, pode auxiliar na identificação da substituição do BEC (*SCCmec* III) por outros clones de HA-*MRSA* (*SCCmec* II, principalmente) e, conseqüentemente, na definição de estratégias específicas, regionalizadas, aumentando a eficiência dos mecanismos de controle da

infecção e do tratamento, auxiliando na escolha da terapia antimicrobiana mais apropriada para pacientes hospitalizados e, conseqüentemente, diminuindo a sua morbimortalidade. Por fim, é relevante saber o quanto as mudanças de clones circulantes tiveram impacto sobre o prognóstico de pacientes infectados pelo MRSA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar alterações epidemiológicas, clínicas e de resistência observadas em ICS por HA-MRSA, ao longo do tempo, em um hospital terciário.

2.2 Objetivos específicos

1. Identificar alterações nas tendências temporais de resistência a SMX/TMP, clindamicina e ciprofloxacino em ICS nosocomiais causadas por MRSA no período de 2005 a 2019.
2. Identificar fatores diferenciais para aquisição de ICS por MRSA suscetível e resistente a SMX/TMP.
3. Identificar fatores prognósticos em ICS causada por MRSA, entre eles a resistência a SMZ/TMP e a pandemia de covid-19.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados dois estudos baseados em dados obtidos nos arquivos de resultados microbiológicos e prontuários eletrônicos, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista (HCFMB/UNESP):

Estudo 1 - Análise de séries temporais das ICS por HA-MRSA ocorridas no HCFMB/UNESP, entre os anos de 2005 e 2019, com uso de técnicas de regressão “joinpoint”, com objetivo de identificar, ao longo dos anos, tendências nos perfis de resistência aos antimicrobianos entre as ICS por HA-MRSA.

Estudo 2 - Estudo observacional de delineamento misto: “caso-caso” e coorte, com objetivo de analisar fatores associados à resistência ao SMX/TMP e de prognóstico, em pacientes com ICS por HA-MRSA, ocorridas no HCFMB/UNESP, entre os anos de 2012 e 2021.

O HCFMB é um hospital terciário de 500 leitos (10% deles em Unidades de Terapia Intensiva – UTI – adultos), localizado no município de Botucatu – SP. É referência para atendimento terciário, em expansão progressiva de suas instalações, prestando atendimento, nos dias atuais, a uma área de, aproximadamente, 1 milhão de habitantes.

3.1 Delineamento do Estudo 1 - Análise de séries temporais

De acordo com REIS, 2007, “Série Temporal é um conjunto de observações sobre uma variável, ordenado no tempo”, e registrado em períodos regulares. A suposição básica que norteia a análise de séries temporais é que há um sistema causal mais ou menos constante, relacionado com o tempo, que exerceu influência sobre os dados no passado e pode continuar a fazê-lo no futuro. Este sistema causal costuma atuar criando padrões não aleatórios que podem ser detectados em um gráfico da série temporal, ou mediante algum outro processo estatístico. O objetivo da análise de séries temporais é identificar padrões não aleatórios na série temporal de uma variável de interesse, e a observação deste comportamento passado pode

permitir fazer previsões sobre o futuro, orientando a tomada de decisões.”

O modelo de regressão do joinpoint é uma técnica estatística utilizada para identificar pontos de mudança (ou “joinpoints”) em séries temporais e estimar as tendências em cada segmento identificado. É uma ferramenta poderosa para analisar dados de vigilância epidemiológica e entender melhor a evolução de doenças ao longo do tempo (DAMÁSIO, 2023).

3.2 Delineamento do Estudo 2 - Estudo observacional de delineamento misto

Os delineamentos “caso-caso” (também chamados “*case-only*”) encontram-se definidos, no dicionário da *International Epidemiology Association*, como uma variante do caso-controle, em que ambos os grupos apresentam a doença, porém com características diferentes entre si (PORTA, 2014). Já o estudo de coorte consiste no acompanhamento temporal de um grupo, com objetivo de identificar fatores associados a um determinado desfecho. Em nosso estudo, esta coorte será não-concorrente (também chamada “histórica” ou “retrospectiva”) pois utilizará dados registrados no passado, em prontuário (SZKLO; NIETO, 2018). Resumidamente, os dados foram coletados em duas direções, a partir do diagnóstico de ICS por HA-MRSA (definida como hemocultura positiva coletada após 48 horas de internação), conforme mostrado na Figura 1.

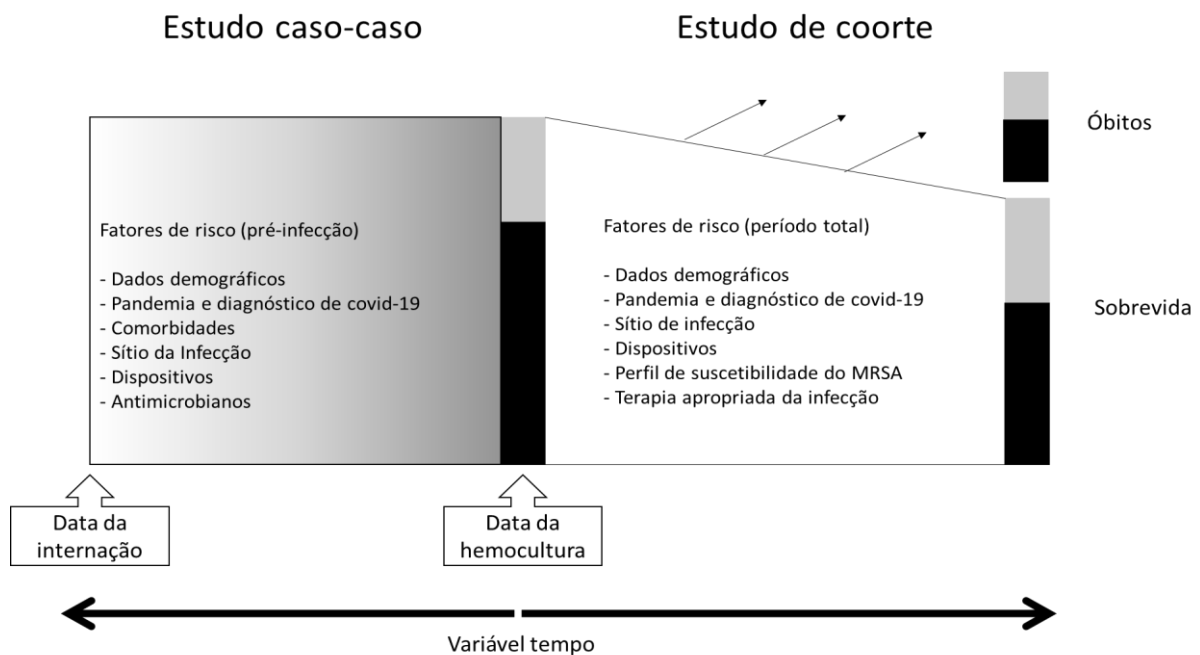


Figura 1. Diagrama mostrando os dois estudos realizados, com dados anteriores (“caso-caso”) e posteriores (“coorte”) ao momento do diagnóstico de infecção da corrente sanguínea (ICS) por MRSA. Os principais fatores investigados estão apresentados no interior das elipses.

O estudo “caso-caso”, teve como objetivo comparar perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, fatores de risco e prognóstico das ICS por HA-MRSA, nos períodos pré-pandêmico e pandêmico (SARS-CoV-2), diferenciando tais fatores para a aquisição de isolados resistentes ou suscetíveis ao SMX/TMP.

O estudo de coorte, teve como objetivo comparar perfil de sensibilidade, fatores de risco e prognóstico relacionados às ICS por HA-MRSA, nos períodos pré-pandêmico e pandêmico (SARS-CoV-2), com ênfase na resistência ao SMZ/TMP.

3.3 Solicitação de dispensa de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

As infecções da corrente sanguínea (ICS) ocorrem em pacientes internados por diferentes especialidades, com alta mortalidade. Dado o período de tempo abrangido pelo nosso estudo, o grande número estimado de participantes e a baixa probabilidade de que algum deles continue em acompanhamento nos serviços, torna-se impraticável a aplicação do TCLE. Desta forma, foi solicitada ao CEP/FMB/UNESP a dispensa da aplicação do TCLE, visto que: (1) os dados coletados não são estigmatizantes ou socialmente discriminatórios; (2) a identificação dos participantes será realizada

apenas na etapa pré-analítica, para evitar duplicidades, sendo os casos mantidos no anonimato na fase de análise; (3) nos comprometemos a manter o sigilo de todas as informações colhidas em prontuário; (4) nossa equipe permanecerá à disposição do Comitê de Ética em Pesquisa para quaisquer dúvidas ou questionamentos que se façam necessários.

De acordo com o Parecer Consubstanciado do CEP/FMB/UNESP Nº 6.175.451, de 11/07/2023, (CAAE: 70705823.0.0000.5411) (ANEXO A), houve aprovação do projeto de pesquisa apresentado, com dispensa de aplicação do TCLE.

3.4 Procedimentos operacionais

3.4.1 Análise de séries temporais

A ICS foi definida como qualquer hemocultura positiva para MRSA e os casos foram identificados no arquivo de resultados microbiológicos do HCFMB/UNESP, entre os anos de 2005 e 2019.

Foram incluídos no estudo episódios não duplicados de HMC positivas para MRSA, coletadas com mais de 48 horas após a internação, critério utilizado para definir origem hospitalar (HA-MRSA). Estes foram incluídos em planilhas mensais de resistência ao SMX/TMP, clindamicina e ciprofloxacino. As planilhas foram analisadas no *software* Joinpoint 4,7 (National Cancer Institute, Galverton, MD, USA), para identificação de mudanças nas tendências e pontos de inflexão (*joinpoints*).

3.4.2 Estudo observacional de delineamento misto

A ICS foi definida como qualquer hemocultura positiva para MRSA, e os casos foram identificados no arquivo de resultados microbiológicos do HCFMB, entre os anos de 2012 e 2021, através da pesquisa dos seguintes descritores nas planilhas: cultura de sangue, hemocultura, hemocultura periférica, hemocultura central, sangue amostra 01, sangue amostra 02, sangue periférico, sangue central, cultura de ponta, cultura de ponta de cateter central e *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina.

Os critérios de inclusão/exclusão foram avaliados em consulta aos prontuários eletrônicos e a coleta de dados foi realizada através de ficha padronizada (ANEXOS). Foram incluídos todos os pacientes que adquiriram ICS por MRSA, após 48 horas de

internação no HCFMB/UNESP, entre os anos de 2012 e 2021. Foram coletadas as variáveis consideradas fatores de risco para aquisição da ICS por HA-MRSA (estudo “caso-caso”) e óbito (estudo de coorte), que são os dois desfechos de interesse do estudo.

A ICS por HA-MRSA foi definida como a primeira hemocultura positiva para MRSA coletada após 48 horas de internação e, a Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS), definida pela presença de MRSA, em uma ou mais hemoculturas, não relacionada a infecção em outro sítio (BRASIL, 2017). Foram excluídos aqueles cuja cultura tenha sido coletada com menos de 48 horas de internação, ou que tenham sido internados com infecção confirmada, ou suspeita, por CA-MRSA.

3.4.3 Variáveis coletadas

Além das variáveis descritas como desfecho (óbito), foram coletadas, em prontuário, as seguintes informações:

Para o período entre a admissão hospitalar e o diagnóstico de ICS por HA-MRSA:

- Idade e sexo;
- Serviço responsável pela internação;
- Dias de internação;
- Diagnóstico de COVID 19 durante internação;
- Dias entre a admissão hospitalar e hemocultura positiva para HA-MRSA;
- Internações hospitalares anteriores, ao longo dos últimos 365 dias;
- Internação anterior em UTI, ao longo dos últimos 365 dias;
- Diagnósticos de internação, com ênfase em Covid -19;
- Comorbidades;
- Carga de comorbidades, calculada pelo Índice ou Escore de Comorbidades de Charlson (CHARLSON, *et al.*, 1987);
- Dados anteriores à hemocultura positiva HA-MRSA (30 dias antes da data da coleta do exame):
 - a) Uso de esteroides e ou de outros imunossupressores;

- b) Quimioterapia;
- c) Procedimentos cirúrgicos;
- d) Uso de dispositivos invasivos: sonda nasogástrica/nasoenteral, sonda vesical de demora, drenos, cateter venoso central, nutrição parenteral prolongada, hemodiálise, ventilação mecânica, traqueostomia;
- e) Presença de úlceras de pressão;
- f) Uso de antimicrobianos (AMB); quais AMB utilizados;
- g) Ocorrência de IRAS.

Para a caracterização da ICS por HA-MRSA:

- Data da primeira hemocultura positiva para HA-MRSA, após 48 horas de internação hospitalar;
- Sensibilidade ao antimicrobianos SMX/TMP, clindamicina e ciprofloxacino;
- Concentração Inibitória Mínima da vancomicina;
- Sítio primário da infecção: se IPCS; se Infecção associada a cateter venoso central; se ICS secundária, indicação do sítio primário: pneumonia, infecção do trato urinário, pele e partes moles, meningite, infecção de sítio cirúrgico, endocardite, osteomielite;
- Local de internação associado à infecção por HA-MRSA: enfermaria ou UTI;

Para investigação de fatores prognósticos, foram coletados os seguintes dados, antes e após o diagnóstico da ICS por HA-MRSA:

- Manifestações clínicas e laboratoriais da infecção por HA-MRSA, nas 24 horas anteriores ou posteriores à coleta da HMC: presença de febre, hipotensão, uso de drogas vasoativas (noradrenalina, vasopressina); leucograma e proteína C reativa (PCR);
- Manejo clínico da ICS: uso de AMB anti-MRSA adequado (com ação específica contra MRSA, conforme resultados dos testes de sensibilidade aos AMB); AMB anti-MRSA utilizado para tratamento;
- Tempo até instituição de terapia adequada, definida pelo uso de AMB com ação específica contra MRSA (anti-MRSA), conforme resultados dos testes de

sensibilidade aos AMB;

- Dias de tratamento com AMB anti-MRSA;
- Desfechos da infecção: cura (resolução do quadro ao final do tratamento); ocorrência de complicações (endocardite, osteomielite, abscesso, derrame pleural, meningite);
- Ocorrência de infecções por outros patógenos;
- Tempo total de uso de AMB;
- Tempo de acompanhamento até o desfecho;
- Desfecho: óbito ou alta.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

No estudo de delineamento “caso-caso” (também chamado “*case-only*”), após a seleção dos dois grupos (HMC com HA-MRSA resistente x HA-MRSA sensível ao SMX/TMP), e coleta dos dados referentes ao período entre a internação e a hemocultura positiva para HA-MRSA, as variáveis categóricas foram avaliadas pelo Teste Exato de Fisher e, as variáveis quantitativas, pelo Teste U de Mann-Whitney. A seguir, foi realizada a regressão logística pela técnica de *backward* condicional (seleção de variáveis por recuos), com critérios de entrada e saída nos modelos com valor de $p < 0,05$ e com retirada das variáveis não significantes, até gerar um modelo estável. A medida de associação utilizada foi o Odds Ratio (OR) e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

No estudo de coorte, caracterizado como não-concorrente, os dados foram coletados a partir da internação hospitalar dos pacientes portadores de HMC com HA-MRSA, coletada após 48 horas da internação, até a data da alta ou óbito. A seguir, os dados foram analisados através de modelos de regressão de Cox (tempo-evento) para variáveis preditoras de óbito em infecções por MRSA. A regressão de Cox também foi realizada pela técnica de *backward* condicional (seleção de variáveis por recuos), com critérios de entrada e saída nos modelos com valor de $p < 0,05$ e com retirada das variáveis não significantes, até gerar um modelo estável. O teste de log-rank, não paramétrico, foi utilizado na comparação de curvas de sobrevida e as variáveis relevantes foram representadas, graficamente, através de curvas de Kaplan-Meier. A medida de associação utilizada foi o Hazard Ratio (HR) e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Em ambas as análises estatísticas foi aplicado o Teste de Qualidade de Ajuste de Hosmer-Lemeshow, que resultou em 89% de valor preditivo, indicando estabilidade dos modelos. As análises foram feitas no *software* SPSS 27 (IBM, Armonk, NY).

5 RESULTADOS

5.1 Análise de séries temporais

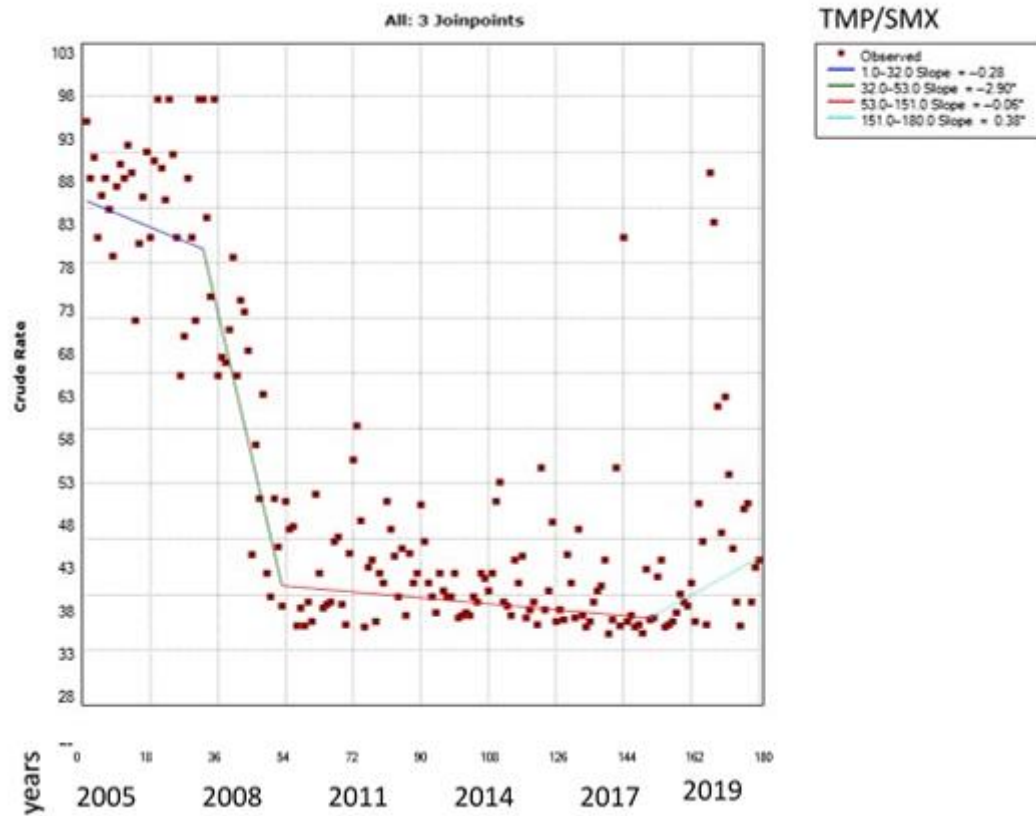
Foram selecionados 2.291 episódios de ICS por HA-MRSA no HCFMB, durante o período de 2005 a 2019, com realização da análise, mês a mês, das proporções de resistência ao SMX/TMT, clindamicina e ciprofloxacino entre as cepas selecionadas.

As taxas gerais de resistência observadas foram: TMP/SMX, 26,6%; clindamicina, 77,6% e ciprofloxacino, 73,5%.

Foram identificados 3 pontos de inflexão (*joinpoint*) na resistência ao TMP/SMX, sendo o mais relevante caracterizado por uma queda abrupta de 80,2% para 41%, a partir de agosto de 2007, com tendência decrescente até junho de 2016 (37,5%), seguido por discreto aumento. **(Gráfico 1)**.

Tanto a clindamicina (01 *joinpoint*, julho de 2014) quanto o ciprofloxacino (02 *joinpoints*, fevereiro e setembro de 2011) apresentaram uma queda inicial, seguida por um lento aumento da resistência. **(Gráficos 2 e 3)**.

Observamos que as mudanças nas tendências não ocorreram de forma simultânea entre os diferentes antimicrobianos.



SMX/TMP: sulfametoxazol/trimetoprim

Gráfico 1 – Análise tipo *Joinpoint Regression* da evolução da resistência a SMX/TMP em HA-MRSA no período de 2005 a 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Nota: Foram identificados 03 *joinpoints*.

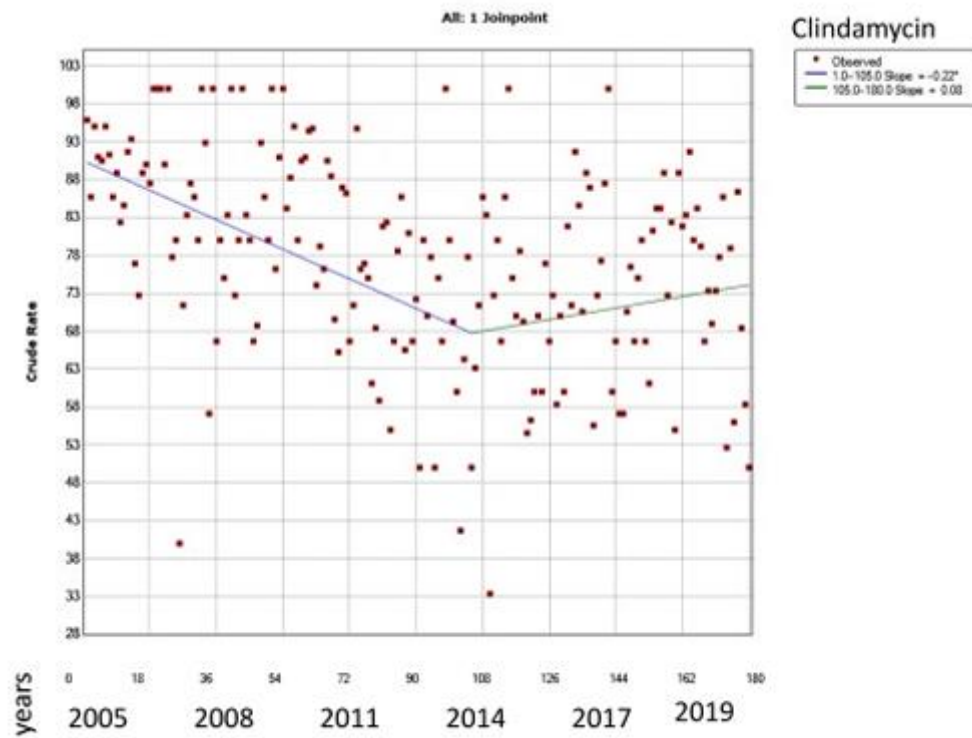


Gráfico 2 – Análise tipo *Joinpoint Regression* da evolução da resistência a clindamicina em HA-MRSA no período de 2005 a 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Nota: Foi identificado 01 *joinpoint*.

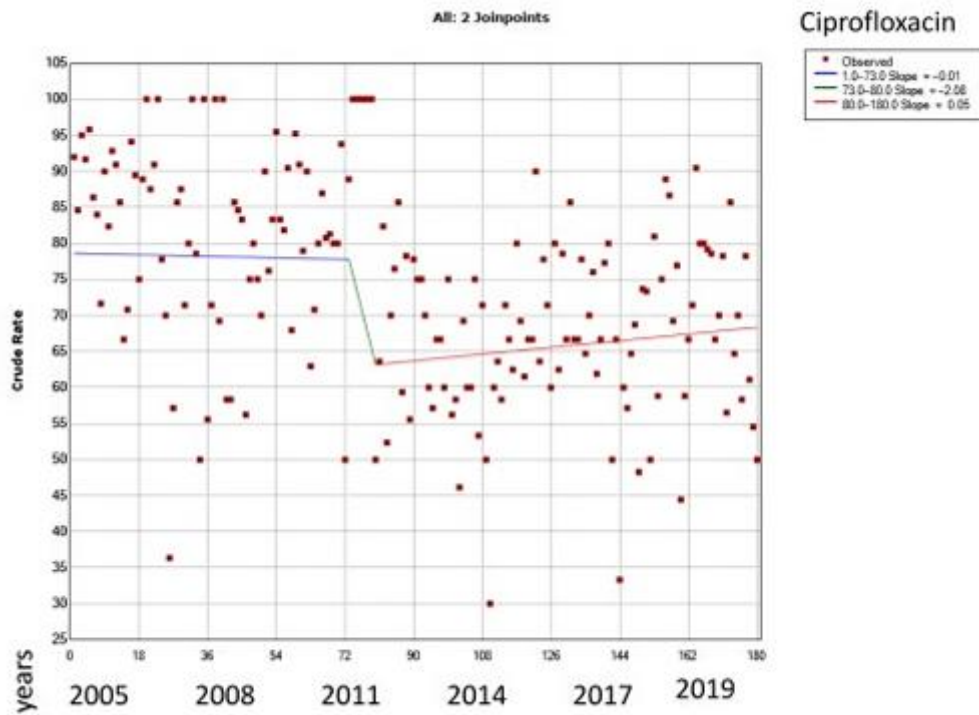


Gráfico 3 – Análise tipo *Joinpoint Regression* da evolução da resistência a ciprofloxacina em HA-MRSA no período de 2005 a 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Nota: Foram identificados 02 *joinpoints*.

5.2 Estudo observacional de delineamento misto

5.2.1 Estudo “caso-caso”

Foram incluídos no estudo 271 pacientes portadores de HMC positiva para HA-MRSA, coletada após 48 horas de internação no HCFMB/UNESP, durante o período compreendido entre 01/01/2012 a 31/12/2021, divididos em dois grupos, conforme a sensibilidade do HA-MRSA ao SMX/TMP: 234 (86,4%) sensíveis (S) e 37 (13,6%) resistentes (R). Em ambos os grupos houve predominância do sexo masculino, 59,5% (S) e 59,4% (R), a idade dos pacientes variou de 0 a 98 anos, com a mediana da idade de 59,5 anos (S) e 61 anos (R), sem significância estatística na análise univariada ($p=1,00$ e $p=0,85$, respectivamente). Em relação ao ano de ocorrência da infecção, não houve diferença na análise por variável *dummy* porém, quando o ano de ocorrência da infecção foi avaliado como variável contínua, houve predominância da sensibilidade ao SMX/TMP ($p=0,01$), conforme Tabela 1.

Entre as comorbidades apenas a coexistência de linfoma/leucemia apresentou significância estatística ($p=0,01$). Não houve diferenças entre as medianas do escore de Charlson ($p=0,51$), internação no período pandêmico COVID 19 ($p=1,00$), diagnóstico de COVID 19 ($p=0,11$), internações prévias no último ano ($p=0,61$) e internação em UTI ($p=0,06$), conforme Tabela 2.

Não houve diferenças em relação a procedimentos realizados, dispositivos utilizados, ao sítio primário da infecção e à sensibilidade a outros AMB, como clindamicina e ciprofloxacino, conforme Tabela 3. Entre os AMB utilizados até 30 dias antes da HMC positiva HA-MRSA, apenas o uso de penicilinas, aminoglicosídeos, polimixina e glicopeptídeos mostrou significância estatística ($p=0,04$; $p=0,01$; $p=0,002$ e $p=0,004$, respectivamente), conforme Tabela 4.

Tabela 2 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de HA- MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP

Fatores de risco	SMX/TMP (S) N 234 (%)	SMX/TMP (R) N 37 (%)	OR (IC95%)	p
Dados demográficos				
Sexo masculino	139 (59,4)	22 (59,5)	1,00 (0,49-2,02)	1,00
Idade, mediana (quartis)	59,5 (43-72)	61 (35-74)	...	0,85
Ano do diagnóstico				
<i>Como variável dummy</i>				
2012	15 (6,4)	2(5,4)	referência	...
2013	27 (11,5)	1 (2,7)	3,6 (0,30-43,07)	0,31
2014	26 (11,1)	3 (8,1)	1,16 (0,17-7,72)	0,88
2015	14 (6,0)	1 (6,7)	1,87 (0,15-22,49)	0,63
2016	25 (10,7)	0 (0,0)	...	1,00
2017	30 (12,8)	1 (2,7)	4,00 (0,30-43,07)	0,27
2018	30 (12,8)	9 (24,3)	0,44 (0,09-2,32)	0,34
2019	30 (12,8)	15 (33,3)	0,26 (0,05-1,32)	0,10
2020	16 (6,8)	2 (5,4)	1,07 (0,13-8,56)	0,95
2021	21 (9,0)	3 (8,1)	0,93 (0,14-6,29)	0,94
Como variável contínua	0,83 (0,72-0,96)	0,01

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim (S): sensível; (R): resistente; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor.

Tabela 3 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de HA- MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP - continuação

Fatores de risco	SMX/TMP (S) N 234 (%)	SMX/TMP (R) N 37 (%)	OR (IC95%)	p
Comorbidades				
Doença cardíaca	89 (38,0)	11 (29,7)	1,45 (0,68-3,08)	0,33
Doença pulmonar	54 (23,1)	4 (10,8)	2,48 (0,84-7,30)	0,09
Doença renal	81 (34,6)	10 (27,0)	1,43 (0,66-3,10)	0,36
Doença hepática	27 (11,5)	1 (2,7)	4,70 (0,62-35,65)	0,14
Diabetes mellitus	68 (29,1)	14 (37,8)	0,67 (0,33-1,39)	0,28
Doença do SNC	63 (26,9)	9 (24,3)	1,15 (0,51-2,56)	0,74
Neoplasia sólida	21 (9,0)	2 (5,4)	1,73 (0,39-7,69)	0,75
Linfoma/Leucemia	1 (0,4)	3 (8,1)	0,05 (0,01-0,48)	0,009
Aids	2 (0,9)	1 (2,7)	0,31 (0,03-3,51)	0,36
Trauma	3 (1,3)	1 (2,7)	0,47 (0,05-4,62)	0,45
Charlson, mediana (quartis)	5 (2-7)	5 (2-7)	...	0,51
Dados da internação				
Período pandêmico COVID-19	34 (14,5)	5 (13,5)	1,09 (0,40-2,99)	1,00
Diagnóstico COVID-19	6 (2,6)	3 (8,1)	0,30 (0,07-1,25)	0,11
Internação no último ano	118 (50,4)	17 (45,9)	1,20 (0,60-2,40)	0,61
Internação em UTI	71 (30,6)	17 (45,9)	0,51 (0,25-1,04)	0,06
Dias entre admissão e cultura positiva, mediana (quartis)	17 (9-29)	18 (10-30)	...	0,74

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim (S): sensível; (R): resistente; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; SNC: Sistema Nervoso Central; AIDS: do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; COVID-19: doença causada pelo novo Coronavírus; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 4 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de HA- MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP - continuação

Fatores de risco	SMX/TMP (S)	SMX/TMP (R)	OR	p
	N 234 (%)	N 37 (%)	(IC95%)	
Procedimentos e dispositivos				
Cirurgia	132 (56,4)	19 (51,4)	1,23 (0,61-2,46)	0,57
Drenos	60 (26,5)	8 (21,6)	1,25 (0,54-2,88)	0,60
Sonda nasointestinal	119 (50,9)	21 (56,8)	0,79 (0,39-1,59)	0,51
<i>Sonda vesical de demora</i>	160 (68,4)	20 (54,1)	1,84 (0,91-3,71)	0,09
<i>Cateter venoso central</i>	172 (73,5)	27 (73,0)	1,03 (0,47-2,25)	0,95
Nutrição parenteral	33 (14,1)	4 (10,8)	1,35 (0,45-4,07)	0,59
Hemodiálise	27 (11,5)	7 (18,9)	0,56 (0,22-1,40)	0,28
Ventilação mecânica	132 (56,4)	24 (64,9)	0,70 (0,34-1,44)	0,33
Traqueostomia	28 (12,0)	4 (10,8)	1,12 (0,37-3,40)	1,00
Úlcera de pressão	35 (15,0)	7 (18,9)	0,75 (0,31-1,85)	0,54
Uso de esteroides	42 (17,9)	5 (13,5)	1,40 (0,52-3,81)	0,51
Quimioterapia	4 (1,7)	2 (5,4)	0,30 (0,05-1,72)	0,19
Sítio primário da ICS				
Sangue (IP)	96 (41,2)	15 (40,5)	referência	...
Pneumonia	57 (24,5)	10 (27,0)	0,89 (0,38-2,12)	0,79
Infecção pele/partes moles	26 (11,2)	5 (16,1)	0,81 (0,27-2,44)	0,71
Infecção sítio cirúrgico	28 (12,0)	6 (17,6)	0,73 (0,26-2,06)	0,55
Intra-abdominal	17 (7,3)	1 (2,7)	2,66 (0,33-21,45)	0,36

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim (S): sensível; (R): resistente; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; AMB: antimicrobiano; ICS: Infecção Corrente Sanguínea; IP: Infecção Primária.

Tabela 5 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes portadores de HA- MRSA (S) e (R) ao SMX/TMP - continuação

Fatores de risco	SMX/TMP (S)	SMX/TMP (R)	OR	p
	N 234 (%)	N 37 (%)	(IC95%)	
Uso prévio de AMB				
Penicilinas	10 (4,3)	5 (13,5)	0,29 (0,09-0,89)	0,04
Penicilina com IBL	37 (15,9)	6 (16,2)	0,98 (0,38-2,50)	0,96
Cefalosporina não AP	51 (21,9)	8 (21,6)	1,02 (0,44-2,36)	0,97
Cefalosporina AP	61 (26,2)	14 (37,8)	0,58 (0,28-1,20)	0,14
Carbapenêmicos	42 (18,0)	11 (29,6)	0,54 (0,24-1,13)	0,10
Quinolonas	83 (35,6)	8 (21,6)	2,01 (0,89-4,59)	0,09
Aminoglicosídeo	7 (3,0)	5 (13,5)	0,20 (0,06-0,66)	0,01
Polimixina	15 (6,4)	9 (24,3)	0,21 (0,09-0,54)	0,002
Glicopeptídeos	45 (19,3)	15 (40,5)	0,35 (0,17-0,73)	0,004
Clindamicina	23 (9,9)	3 (8,1)	1,24 (0,35-4,36)	1,00
Metronidazol	58 (24,9)	7 (18,9)	1,42 (0,59-3,41)	0,43
SMX/TMP	2 (0,9)	2 (5,4)	0,15 (0,02-1,11)	0,09
Suscetibilidade do MRSA a AMB				
Clindamicina	47 (20,1)	8 (21,6)	0,91 (0,39-2,12)	0,83
Ciprofloxacino	42 (17,9)	5 (13,5)	1,50 (0,55-4,12)	0,43

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim (S): sensível; (R): resistente; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; AMB: antimicrobiano; ICS: Infecção Corrente Sanguínea; IP: Infecção Primária; IBL: Inibidor da Beta-lactamase; AP: Antipseudomonas

Na análise multivariada por regressão logística, as seguintes variáveis mostraram significância estatística: pandemia (p=0,01), ano do diagnóstico (p=0,001), presença da comorbidade linfoma/leucemia (p=0,01), uso de sonda vesical de demora (p=0,01) e uso de polimixina (p=0,001). No entanto, a retirada da variável pandemia do modelo de regressão faz desaparecer a significância da variável sensibilidade ao SMX/TMP do ano do diagnóstico, e vice-versa, conforme Tabela 5.

Tabela 6 – Variáveis preditoras da sensibilidade ao SMX/TMP na análise de regressão logística multivariada

Fatores de risco	OR (IC95%)	p
Pandemia*	5,05 (1,39-18,39)	0,01
Ano de diagnóstico*	0,70 (0,56-0,87)	0,001
Linfoma ou leucemia	0,04 (0,004-0,53)	0,01
Trauma	0,10 (0,01-1,27)	0,74
Sonda vesical de demora	2,84 (1,24-6,48)	0,01
Polimixina	0,17 (0,06-0,46)	0,001

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor

A mortalidade geral foi de 43,9%, de 43,6% no período pandêmico e 43% no período não pandêmico (p=0,97). Entre os grupos, a mortalidade foi de 44,6% no grupo (S) e de 38,9% no grupo (R) ao SMX/TMP (p=0,52).

5.2.2 Estudo de coorte

Foram incluídos 271 pacientes portadores de HMC positiva para HA-MRSA, coletada após 48 horas de internação no HCFMB/UNESP, durante o período compreendido entre 01/01/2012 a 31/12/2021.

Na análise univariada, a idade mostrou maior risco de óbito ($p < 0,001$) porém, em relação ao ano de ocorrência da infecção, não houve significância estatística na análise por variável *dummy* ou por variável contínua ($p = 0,17$), conforme Tabela 6.

A presença de comorbidades como doença pulmonar ($p = 0,02$) e doença hepática ($p = 0,004$), a ocorrência de trauma como motivo da internação ($p = 0,03$) e o escore de Charlson ($p < 0,001$) foram associados ao maior risco de óbito; já em relação ao tempo entre a admissão hospitalar e hemocultura positiva ($p = 0,02$), observou-se efeito protetor. Não houve diferenças em relação à internação no período da pandemia por COVID 19 ($p = 0,25$), diagnóstico de COVID 19 ($p = 0,26$), internações prévias no último ano ($p = 0,41$) e internação em UTI ($p = 0,73$), conforme Tabela 7.

Entre os procedimentos realizados e dispositivos utilizados, houve aumento do risco de óbito em relação ao uso de sonda vesical de demora ($p = 0,04$), conforme Tabela 8. Da mesma forma, houve aumento do risco de óbito em relação ao sítio primário da infecção: pneumonia ($p = 0,02$), infecção de pele/partes moles ($p = 0,04$) e intra-abdominal ($p = 0,04$), e à presença de co-infecção por outros patógenos bacterianos ($p = 0,04$). O uso de AMB anti-MRSA ($p = 0,01$) e os dias entre cultura positiva e início do AMB anti-MRSA ($p = 0,002$) mostraram efeito protetor, conforme Tabela 9.

Tabela 7 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva HA-MRSA após 48 horas de internação

Fatores de risco	HR (IC95%)	p
Dados demográficos		
Sexo masculino	0,79 (0,55-1,14)	0,21
Idade	1,02 (1,01-1,02)	<0,001
Ano do diagnóstico		
Como variável dummy		
2012	referência	...
2013	1,34 (0,46-3,87)	0,59
2014	2,11 (0,77-5,84)	0,15
2015	0,78 (0,23-2,71)	0,69
2016	2,55 (0,93-7,00)	0,07
2017	1,67 (0,62-4,48)	0,31
2018	0,65 (0,22-1,90)	0,43
2019	1,23 (0,46-3,29)	0,69
2020	0,56 (0,15-1,94)	0,36
2021	1,38 (0,49-3,93)	0,34
Como variável contínua	0,95 (0,89-1,02)	0,17

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor.

Tabela 8 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva HA-MRSA após 48 horas de internação - continuação

Fatores de risco	HR (IC95%)	p
Comorbidades		
Doença cardíaca	1,28 (0,88-1,85)	0,19
Doença pulmonar	1,87 (1,25-2,79)	0,02
Doença renal	1,28 (0,88-1,87)	0,21
Doença hepática	2,17 (1,29-3,65)	0,004
Diabetes mellitus	1,13 (0,76-1,69)	0,54
Doença do SNC	0,94 (0,62-1,42)	0,78
Neoplasia sólida	1,27 (0,68-2,37)	0,45
Linfoma/Leucemia	0,89 (0,22-3,59)	0,86
Aids	0,05 (0,00-101,76)	0,44
Trauma	3,54 (1,11-11,23)	0,03
Charlson	1,14 (1,07-1,21)	<0,001
Dados da internação		
Período pandêmico COVID-19	0,73 (0,43-1,24)	0,25
Diagnóstico COVID-19	1,67 (0,68-4,11)	0,26
Internação no último ano	1,17 (0,81-1,68)	0,41
Internação em UTI	1,07 (0,74-1,55)	0,73
Dias entre admissão e cultura positiva	0,99 (0,98-0,99)	0,02

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; SNC: Sistema Nervoso Central; AIDS: do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; COVID-19: doença causada pelo novo Coronavírus; UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Tabela 9 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva HA-MRSA após 48 horas de internação - continuação

Fatores de risco	HR (IC95%)	p
Procedimentos e dispositivos		
Cirurgia	0,96 (0,66-1,38)	0,82
Drenos	0,82 (0,53-1,28)	0,39
Sonda nasoenteral	1,11 (0,77-1,61)	0,57
Sonda vesical de demora	1,55 (1,02-2,34)	0,04
Cateter venoso central	1,07 (0,69-1,65)	0,78
Nutrição parenteral	0,71 (0,41-1,22)	0,21
Hemodiálise	1,45 (0,89-2,37)	0,14
Ventilação mecânica	0,91 (0,63-1,33)	0,63
Traqueostomia	0,57 (0,31-1,04)	0,07
Úlcera de pressão	0,84 (0,9-1,42)	0,51
Uso de esteroides	1,22 (0,76-1,96)	0,42
Quimioterapia	0,75 (1,19-3,04)	0,69

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor.

Tabela 10 – Fatores associados ao óbito entre os pacientes portadores de hemocultura positiva HA-MRSA após 48 horas de internação - continuação

Fatores de risco	HR (IC95%)	p
Sítio primário da ICS		
Sangue (IP)	referência	...
Pneumonia	1,73 (1,11-2,71)	0,02
Infecção de pele/partes moles	2,69 (1,05-6,88)	0,04
Infecção sítio cirúrgico	0,96 (0,50-1,83)	0,89
Intra-abdominal	2,05 (1,02-4,12)	0,04
Características da infecção		
Suscetibilidade a SMX/TMP	1,30 (0,74-2,28)	0,35
Suscetibilidade a Clindamicina	0,76 (0,48-1,21)	0,24
Suscetibilidade a Ciprofloxacino	0,84 (0,70-1,02)	0,08
Co-infecção (outros patógenos bacterianos)	0,63 (0,40-0,99)	0,04
Dados do tratamento		
Uso de AMB anti-MRSA	0,20 (0,06-0,66)	0,01
Dias entre cultura e AMB anti-MRSA	0,21 (0,09-0,54)	0,002

HA-MRSA: do inglês, *Hospital Associated Methicillin-Resistant S. aureus*; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprim; ICS: Infecção Corrente Sanguínea; IP: Infecção Primária; AMB: antimicrobiano; MRSA: do inglês, *Methicillin-Resistant S. aureus*.

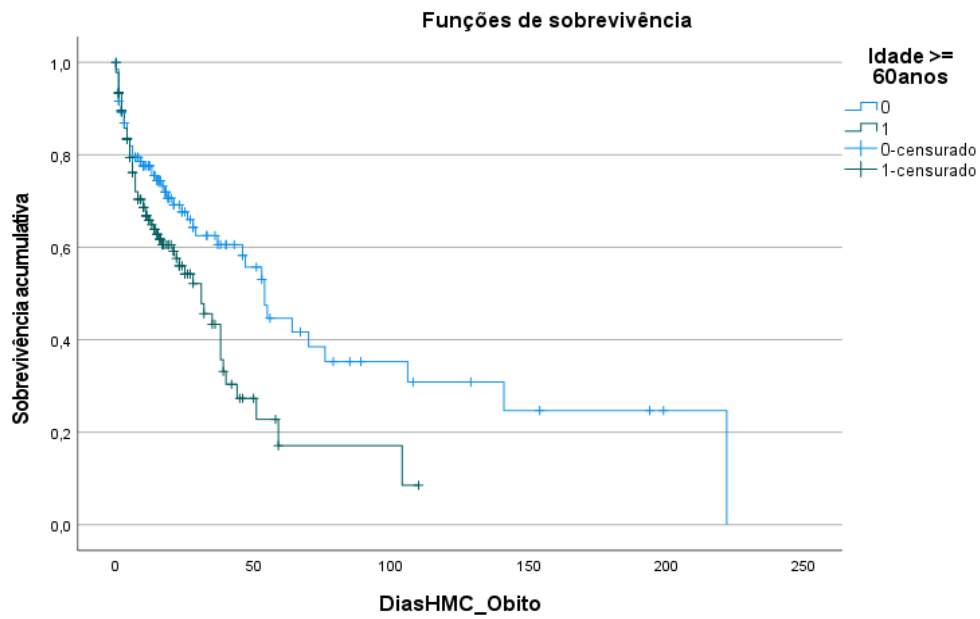
Na análise multivariada por regressão de Cox, as seguintes variáveis foram relacionadas ao aumento do risco de morte: pneumonia e infecção intra-abdominal como sítio primário da infecção ($p=0,01$ e $p=0,003$, respectivamente), presença da comorbidade doença pulmonar ($p=0,02$), escore de Charlson ($p<0,001$) e uso de cateter venoso central ($p=0,006$). As variáveis traqueostomia ($p=0,02$) e uso de AMB anti-MRSA ($p<0,001$) mostraram efeito protetor, conforme Tabela 10.

Tabela 11 – Variáveis preditoras de óbito na análise de regressão de Cox

Fatores de risco	HR (IC95%)	p
Sítio primário da ICS		
Sangue (infecção primária)	referência	...
Pneumonia	2,24 (1,40-3,57)	0,001
Infecção de pele/partes moles	2,01 (0,99-4,09)	0,05
Infecção sítio cirúrgico	0,97 (0,50-1,89)	0,93
Infecção intra-abdominal	2,95 (1,44-6,07)	0,003
Doença pulmonar	1,64 (1,07-2,52)	0,02
Charlson	1,15 (1,08-1,23)	<0,001
Cateter venoso central	2,08 (1,23-3,51)	0,006
Traqueostomia	0,48 (0,26-0,88)	0,02
AMB anti-MRSA	0,29 (0,18-0,48)	<0,001

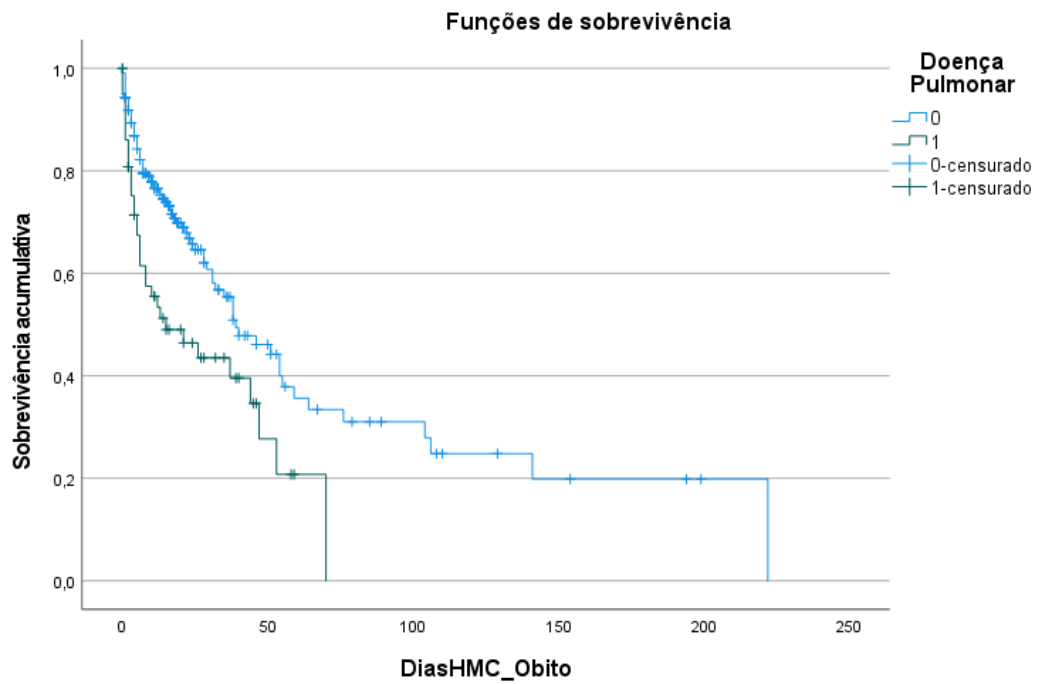
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; p: p valor; ICS: Infecção Corrente Sanguínea; AMB: antimicrobiano; MRSA: do inglês, *Methicillin-Resistant S. aureus*.

As variáveis relevantes estão representadas, a seguir, através de curvas de Kaplan-Meier.



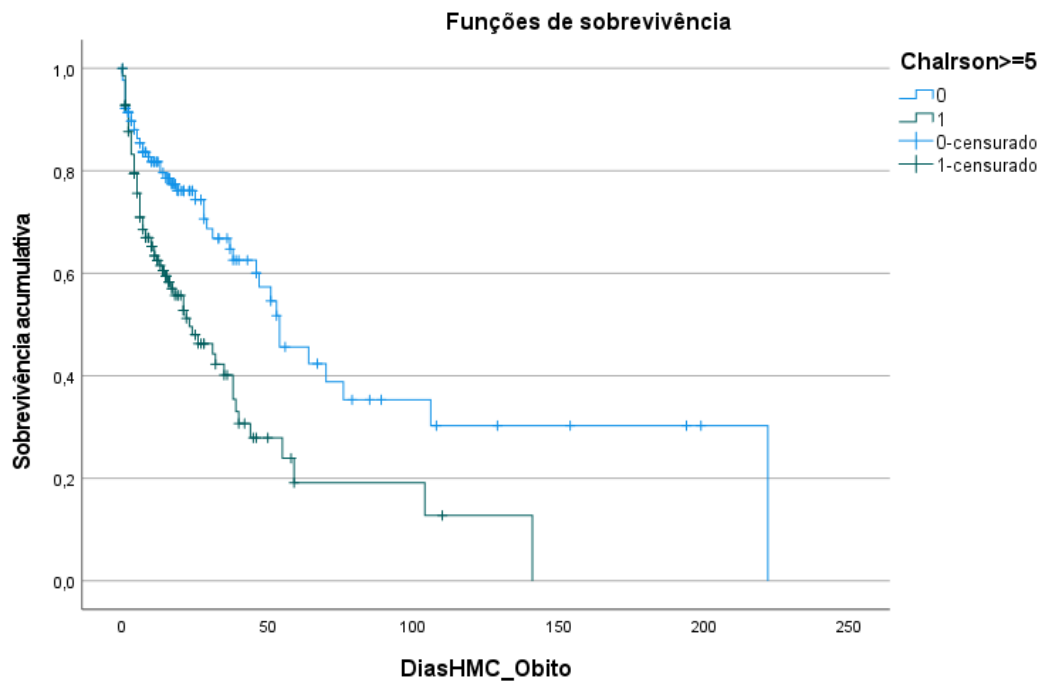
Idade \geq 60 anos (valor mediano total) // Log-rank $p=0,005$

Gráfico 4 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto da idade sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.



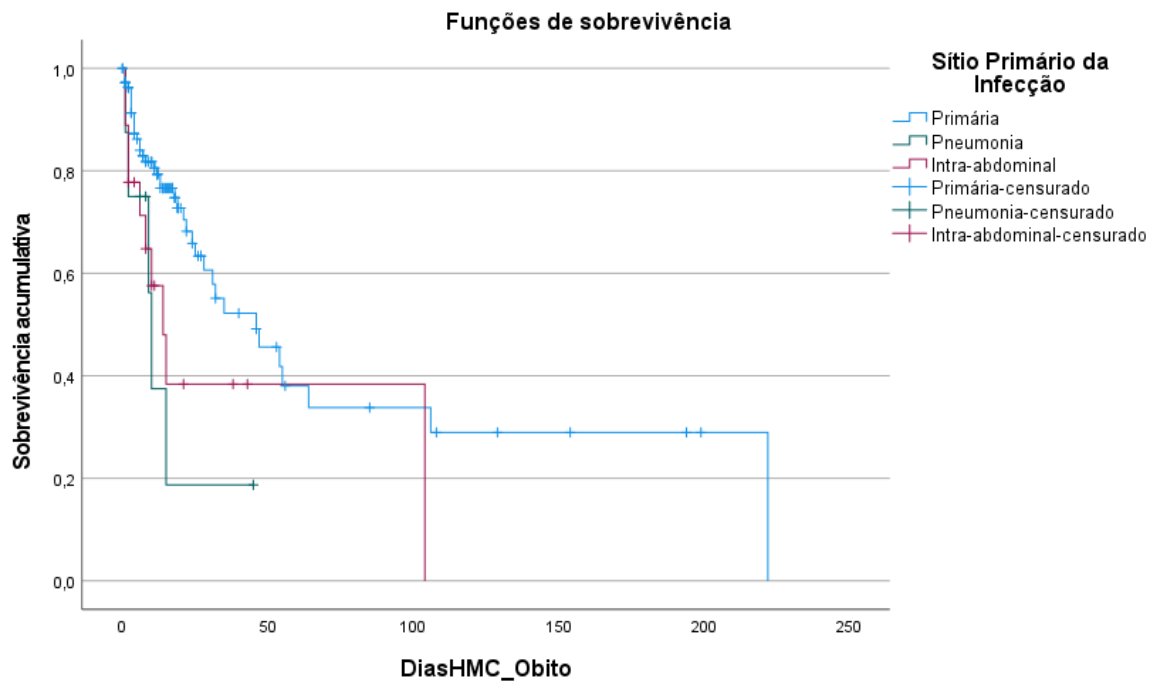
Doença pulmonar // Log-rank $p=0,02$

Gráfico 5 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto de doença pulmonar sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.



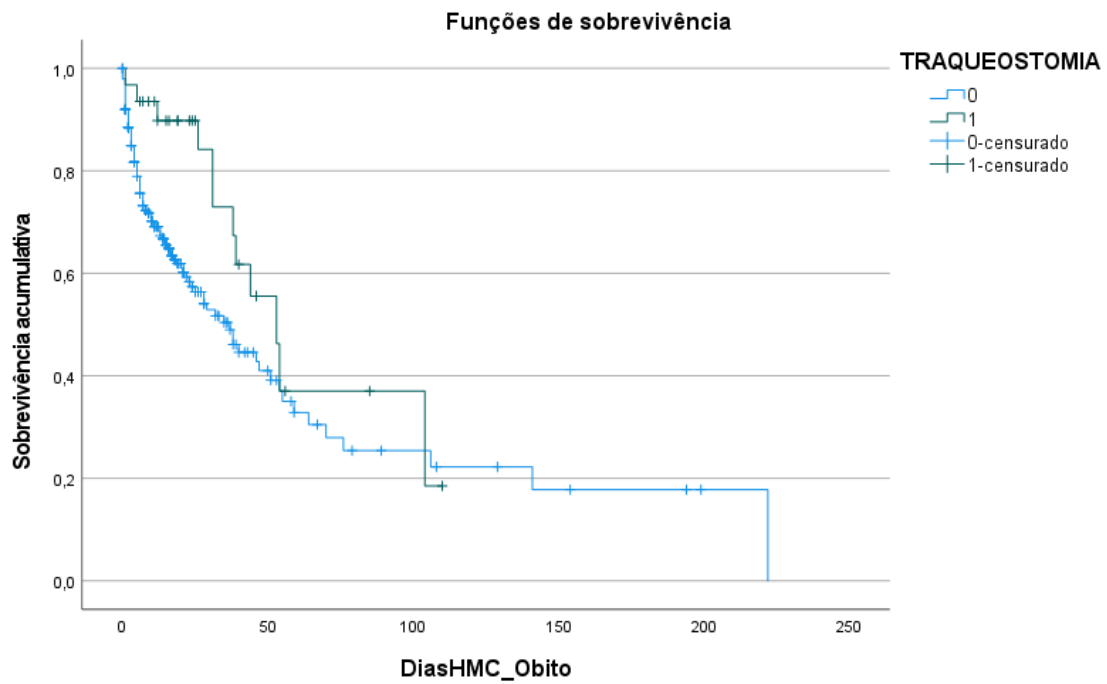
Charlson ≥ 5 (valor mediano total) // Log-rank $p < 0,001$

Gráfico 6 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto do Índice de Comorbidades de Charlson sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.



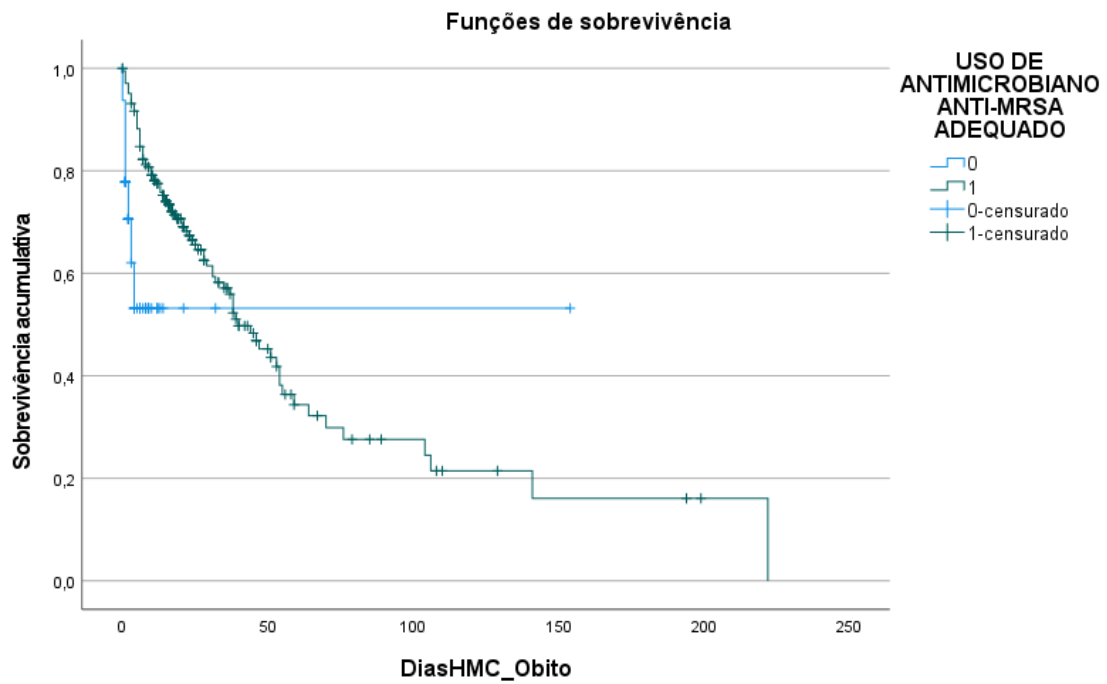
Sítio primário da infecção // Log-rank $p=0,01$

Gráfico 7 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto sítio primário da infecção sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.



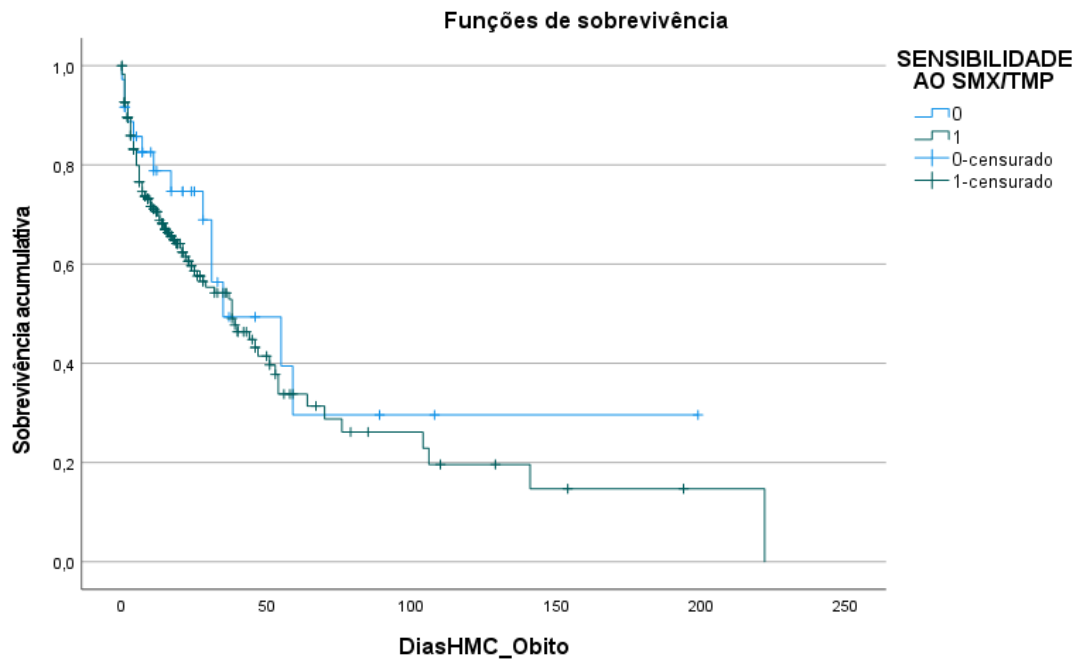
Traqueostomia // Log-rank $p=0,06$

Gráfico 8 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto da realização de traqueostomia sobre sobrevida de pacientes com ICS por MRSA.



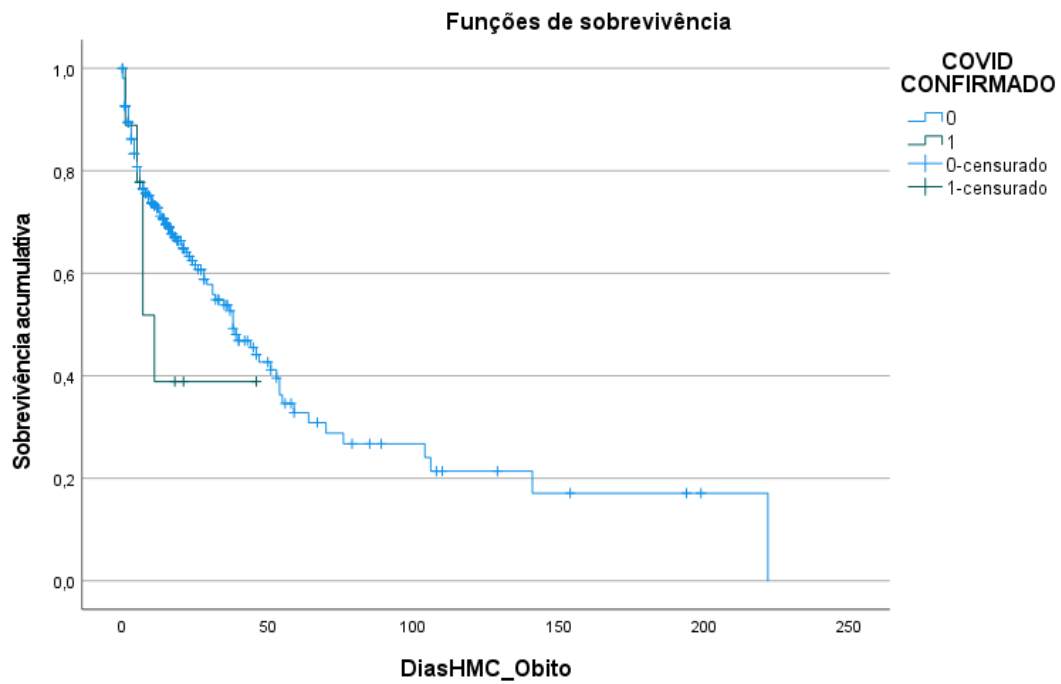
Antimicrobiano anti-MRSA apropriado // Log-rank $p < 0,001$

Gráfico 9 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto da introdução de antimicrobiano adequado sobre sobrevida de pacientes com ICS por MRSA.



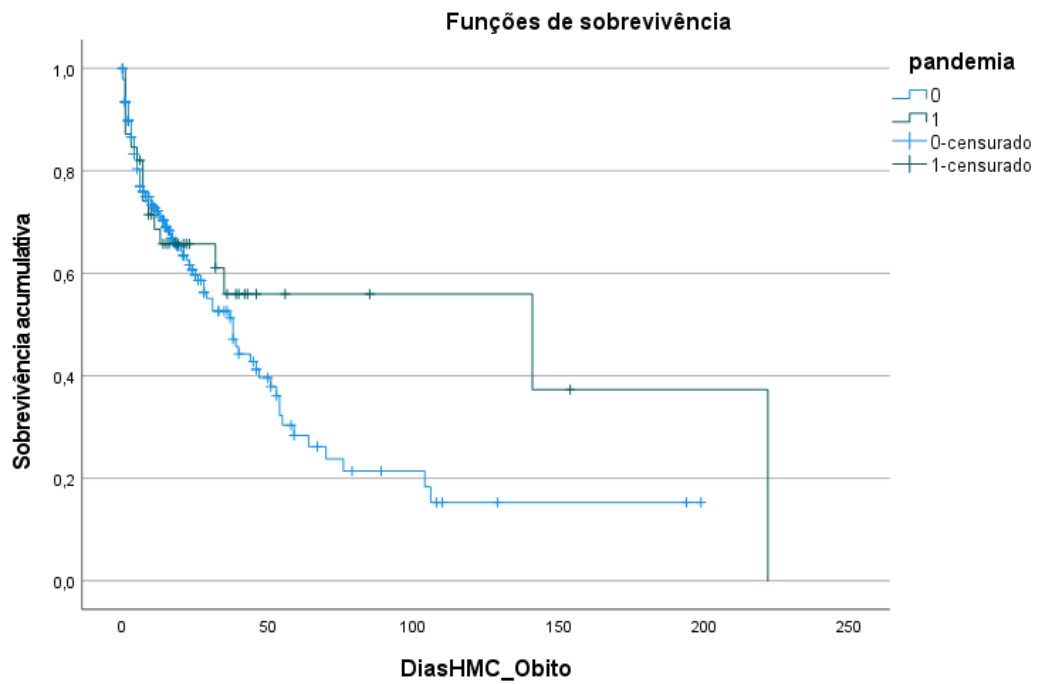
Suscetibilidade a TMP/SMX // Log-rank $p=0,35$

Gráfico 10 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto da suscetibilidade a SMX/TMP sobre sobrevida de pacientes com ICS por MRSA.



COVID + // Log-rank $p=0,25$

Gráfico 11 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto do diagnóstico de COVID-19 sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.



Período Pandêmico // Log-rank $p=0,24$

Gráfico 12 – Gráfico de Kaplan-Meier para impacto da ocorrência em período pandêmico sobre sobrevivência de pacientes com ICS por MRSA.

6 DISCUSSÃO

A suscetibilidade aos antimicrobianos SMX/TMP, ciprofloxacina e clindamicina tem sido proposta como marcador da mudança da distribuição clonal do HA-MRSA. Alguns estudos (CAIAFFA-FILHO, *et al.*, 2013; DUARTE, *et al.*, 2018) indicaram que o BEC estaria sendo substituído, nos hospitais brasileiros, por clones que carregam o SCCmec tipo II, com aumento significativo da sensibilidade ao SMX/TMP, e aumento discreto da sensibilidade ao ciprofloxacino e clindamicina. Outros estudos indicaram aumento da distribuição do SCCmec IV no ambiente hospitalar, acompanhados por um aumento da sensibilidade das cepas ao SMX/TMP (MAREE, 2007; POMPETTI, *et al.*, 2019; VALOBDAS, *et al.*, 2023).

Em estudo de análise de séries temporais identificamos três pontos de inflexão (*joinpoint*) na resistência do HA-MRSA ao TMP/SMX, sendo o mais relevante caracterizado por uma queda abrupta de 80,2% para 41%, a partir de agosto de 2007, com tendência decrescente até junho de 2016 (37,5%), seguido por discreto aumento. Tanto a clindamicina (01 *joinpoint*, julho de 2014) quanto o ciprofloxacino (02 *joinpoints*, fevereiro e setembro de 2011) apresentaram uma queda inicial, seguida por um lento aumento da resistência. De forma semelhante, POMPETTI, D., *et al.* (2019), analisou o perfil de sensibilidade do MRSA em hemoculturas coletadas entre 2016 e 2018 (Hospital Universitário de Brasília), observando alta sensibilidade ao SMX/TMP (95,2%) e baixa sensibilidade à clindamicina (66,6%).

Assim, nosso resultado é mais compatível com a substituição do BEC (SCCmec tipo III) por clones carregando SCCmec tipo II, com altos níveis de resistência à clindamicina e ciprofloxacino, do que por CA-MRSA (SCCmec tipo IV), sensível a múltiplas drogas. De forma a corroborar nossa hipótese, BRENNON; CUNHA; TEIXEIRA (2022) analisaram 37 amostras de hemoculturas por MRSA, coletadas entre 2014 e 2018, no HCFMB/UNESP, com identificação de 23 (62,2%) isolados carregando SCCmec tipo II, 13 (35,1%) SCCmec tipo IV e um (2,7%) isolado SCCmec tipo III.

As características fenotípicas de cepas de MRSA podem ser utilizadas, como um marcador indireto, na identificação da população clonal em determinado ambiente, assim como de suas alterações ao longo do tempo. A mudança no padrão de resistência ao SMX/TMP observada em nosso estudo, nos remetendo à possibilidade de mudança do clone de MRSA dominante, poderia estar relacionada ao *fitness*

bacteriano, definido como a habilidade do microrganismo se adaptar, sobreviver e se reproduzir sob diversas condições ambientais, com predominância dos microrganismos com maior capacidade de sobrevivência e reprodução (RAITZ, 2022; FREY et al., 2021). Entretanto, de acordo com RAITZ (2022), a aquisição de múltiplos fatores genéticos de virulência, e resistência a antibióticos, podem interferir no fitness da bactéria, ao promover um aumento no custo de manutenção/gasto de energia, interferindo em seus processos fisiológicos básicos. Vantagens no fitness podem ser importantes para o surgimento de novos clones/linhagens, assim como na seleção de clones com fatores de virulência ou perfis de resistência particulares (RAITZ, 2022; LAURENT et al., 2001; NIELSEN et al., 2012; FREY et al., 2021).

Assim, a diminuição da resistência ao SMX/TMP, observada em nosso estudo, poderia estar relacionada à adaptação desenvolvida pelos clones carreando *SCCmec* tipo II, otimizando sua competitividade, de forma a se tornar predominante no ambiente e, conseqüentemente substituindo o clone anteriormente mais prevalente (BEC, *SCCmec* tipo III).

O estudo observacional, de delineamento misto, avaliou as ICS por HA-MRSA, com o objetivo de identificar a correspondência entre a mudança na distribuição clonal das cepas de MRSA (com base na maior sensibilidade ao SMX/TMP) e as características epidemiológicas, clínicas e prognósticas das ICS, provavelmente relacionadas à alteração do *SSCmec* mais prevalente (transição do *SCCmec* III para *SCCmec* II).

O estudo “caso-caso” demonstrou poucas diferenças nos critérios clínicos e epidemiológicos entre os portadores de HA-MRSA, sensível e resistente, ao SMX/TMP. Mesmo as variáveis com significância estatística, identificadas na análise multivariada, não nos permitiu identificar os fatores que predisõem à infecção por cepas sensíveis ou resistentes ao SMX/TMP, assim como sua maior ou menor morbimortalidade. A mortalidade foi de 44,6% no grupo sensível e de 38,9% no grupo resistente ao SMX/TMP. Podemos supor que a mudança na distribuição clonal, observada no nosso estudo de análise de séries temporais e, também, em estudos de biologia molecular (BRENNO; CUNHA; TEIXEIRA, 2022), não foi acompanhada de alterações relevantes nas características clínicas e epidemiológicas das infecções por HA-MRSA, sensível ou resistente ao SMX/TMP. Da mesma forma, a pouca utilização do SMX/TMP no tratamento das ICS por HA-MRSA poderia ter contribuído para a

baixa relevância dos nossos resultados, em função da escassez de informações quanto ao resultado do uso do SMX/TMP como principal agente terapêutico.

O estudo de coorte mostrou mortalidade geral de 43,9% (43,6% no período pandêmico e 43% no período não pandêmico), mais elevada do que a mortalidade relatada em estudo nacional, 33% (RICHE, *et al*, 2022) e internacional, 27% (BAI, *et al.*, 2022). De acordo com YAW, *et al.* (2014), a força de associação entre mortalidade e bacteremia por MRSA diminuiu substancialmente depois de ajustada para fatores prognósticos importantes, como gravidade da infecção e fatores de mau prognóstico pré-existentes, como estado clínico e comorbidades. Da mesma forma, os autores destacam que seus resultados corroboram outros estudos que mostraram que pacientes com bacteremia por MRSA eram mais propensos a receberem, inicialmente, tratamento antimicrobiano ineficaz. Assim, a alta taxa de mortalidade observada entre nossos pacientes pode estar relacionada não apenas à gravidade da infecção pelo MRSA, mas, também, ao estado clínico prévio dos pacientes, presença de comorbidades e atraso no início do antimicrobiano adequado.

A vancomicina ainda é o principal antimicrobiano utilizado para o tratamento das infecções por MRSA e, em função de suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, podem haver dificuldades em se atingir os níveis terapêuticos teciduais adequados ao controle da infecção, comprometendo a recuperação e o prognóstico do paciente. Do mesmo modo, tal dificuldade no controle dos níveis terapêuticos pode predispor aos efeitos deletérios de altas concentrações séricas da vancomicina, comprometendo a função de órgãos nobres e, desta forma, contribuindo para a alta mortalidade dos pacientes com ICS por MRSA (ZHANGA, *et al.*, 2023).

No nosso estudo, a idade, na análise univariada, esteve associada a maior risco de óbito ($p < 0,001$) porém tal associação não se manteve na análise multivariada, por regressão de Cox, que mostrou as apenas as seguintes variáveis associadas, independentemente, ao maior risco de morte: pneumonia e infecção intra-abdominal como sítio primário da infecção ($p = 0,01$ e $p = 0,003$, respectivamente), presença da comorbidade doença pulmonar ($p = 0,02$), escore de Charlson ($p < 0,001$) e uso de cateter venoso central ($p = 0,006$). Da mesma forma, na análise por regressão de Cox, as variáveis traqueostomia ($p = 0,02$) e uso de AMB anti-MRSA ($p < 0,001$) mostraram efeito protetor. Observamos que a utilização do antimicrobiano adequado, anti-MRSA, no tratamento da ICS, mostrou relação inversa com ocorrência do óbito.

De acordo com KLEVENS, *et al.* (2007), a mortalidade entre pacientes portadores de infecções por MRSA, incluindo ICS, foi maior entre aqueles com idade acima de 65 anos, negros e do sexo masculino. Em estudo nacional, que objetivou avaliar a epidemiologia de infecções de corrente sanguínea por MRSA e fatores de risco associados a mortalidade, apenas a idade foi associada, independentemente, ao maior risco de morte (RICHE, *et al.*, 2022). HASMUKHARAY, *et al.* (2023), ao analisarem 275 pacientes portadores de bacteremia por MRSA, observaram que as incidências de comorbidades, incluindo diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença cardíaca isquêmica, gravidade à apresentação e Índice de Comorbidades de Charlson foram, significativamente, mais altas entre adultos com 65 anos, ou mais, assim como a mortalidade geral, por todas as causas.

A pneumonia por *Staphylococcus aureus* é a infecção hospitalar mais comum entre aquelas causadas por bactérias gram-positivas, podendo ser caracterizada como pneumonia adquirida no hospital, sem uso de ventilação invasiva (PAH), e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV). Até 15% dos casos de PAV são causados por MRSA. A incidência de pneumonia nosocomial por MRSA varia, supostamente diminuindo nos cuidados terciários e em grandes centros acadêmicos, enquanto aumenta em hospitais comunitários. No entanto, a taxa de mortalidade associada à pneumonia por MRSA (HAP/VAP) permanece tão alta quanto 55%, dependendo da população estudada. Os pacientes portadores de pneumonia por MRSA apresentam maior tempo de internação em UTI, e no hospital, maior tempo em ventilação mecânica e maiores custos, quando comparados com pacientes portadores de pneumonia por MSSA (PICKENS, WUNDERINK, 2022).

O Índice de Comorbidades ou Escore de Charlson é um método validado para prever sobrevida e utilização de recursos, baseado nas comorbidades acumuladas dos pacientes. Foi desenvolvido a partir da necessidade de se padronizar o impacto prognóstico de pacientes com comorbidades, de acordo com o risco que cada nível de doença representaria para cada indivíduo (CHARLSON, *et al.*, 1987). Nosso estudo mostrou relação direta entre o Escore de Charlson e ocorrência de óbito, resultado de acordo com o esperado, pois a presença de comorbidades interfere na probabilidade de sobrevida frente a um novo insulto (ICS por HA-MRSA).

Cateteres venosos centrais (CVC), cateteres arteriais e cateteres de diálise são inseridos em 3 a cada 4 pacientes em estado crítico. Os eventos adversos da utilização de tais dispositivos incluem complicações no local de inserção, infecções e

trombose. Esses eventos adversos são responsáveis por aumento substancial da morbidade, mortalidade e dos custos, embora possam ser evitados na grande maioria dos casos, através de programas de melhoria da qualidade do atendimento e treinamento da equipe responsável pela instalação e manuseio dos dispositivos (TIMSIT, *et al.*, 2020).

Nosso estudo apresenta como limitações o fato de ser unicêntrico, retrospectivo e não ter caracterizado o SCC*mec* por biologia molecular. Apresenta como vantagens a combinação de estudo ecológico com estudo individual e extenso levantamento de fatores de risco à ICS por HA-MRSA.

7 CONCLUSÃO

Nossos estudos indicam uma mudança na distribuição clonal do MRSA no HCFMB/UNESP, porém não observamos correspondência entre o aumento da sensibilidade ao SMX/TMP e diminuição da letalidade geral entre pacientes portadores ICS por HA-MRSA, e ou por cepas de HA-MRSA sensíveis ao SMX/TMP.

Nossos dados estão de acordo com os relatos da literatura que indicam que pacientes portadores de ICS por HA-MRSA apresentam alta taxa de mortalidade. O óbito se mostrou diretamente relacionado a determinadas características clínicas presentes nos pacientes, ao uso de cateteres venosos centrais e, também, à demora na instituição da terapia antimicrobiana anti-MRSA adequada.

Tais dados sugerem que devemos implementar melhorias nos cuidados aos pacientes portadores de ICS por MRSA, através da otimização de medidas preventivas (de controle da disseminação do MRSA), diagnósticas (maior presunção) e, principalmente, instituição célere da terapia antimicrobiana adequada (anti-MRSA).

8 REFERÊNCIAS

ADEIZA, S. S.; SHUAIBU, A. B.; SHUAIBU, G. M. Random effects meta-analysis of COVID-19/S. aureus partnership in co-infection. **GMS Hygiene and Infection Control**. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709160/pdf/HIC-15-29.pdf>.

Acesso em: 31/07/2022.

ARAÚJO, L. O. *et al.* Staphylococcus aureus Co-infection as a Worsened Factor in Covid-19. **Unimontes Científica**. 2021. Disponível em:

<https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/4310/4298>.

Acesso em: 31/07/2022

ARMAND-LEFEVRE, L.; RUIJMY, R.; ANDREMONT, A. Clonal comparison of Staphylococcus aureus isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs.

Emerg Infect Dis. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1105.040866>.

Acesso em: 05/07/2022.

BAI, A. D. *et al.* *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. **Clin Microbiol Infect**. 2022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X22001549>

Acesso em: 20/12/2023.

BECKER, A. P. *et al.* First report of methicillin-resistant Staphylococcus aureus Cordobes/Chilean clone involved in nosocomial infections in Brazil. **Epidemiol Infect**. 2012. Disponível em: <http://10.1017/S095026881100210X>.

Acesso em: 20/07/2022.

BECKER K. *et al.* Evaluation of a modular multiplex-PCR methicillin-resistant Staphylococcus aureus detection assay adapted for mecC detection. **J Clin Microbiol**. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00075-13>.

Acesso em: 05/07/2022.

BRASIL, 2013. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2013 – 2015). **Agência Nacional de Vigilância em Saúde**. 2013. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras>. Acesso em: 01/07/2022.

BRASIL, 2014 - Resistência Microbiana – Mecanismos e Impacto. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14. **Agência Nacional de Vigilância em Saúde**. 2014. Disponível em:

<https://www.ccih.med.br/anvisa-lanca-plano-nacional-para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude/>. Acesso em: 01/07/2022.

BRASIL, 2017. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2017. Disponível em:

[https://www.Caderno 2 - Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde.pdf](https://www.Caderno%20-%20Crit%C3%A9rios%20Diagn%C3%B3sticos%20de%20Infec%C3%A7%C3%A3o%20Relacionada%20%C3%A0%20Assist%C3%ancia%20%C3%A0%20Sa%C3%92de.pdf). Acesso em: 01/07/2022.

BRASIL, 2019. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 22. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros->. Acesso em: 01/07/2022.

BRASIL, 2020. MICROBIOLOGIA CLÍNICA PARA O CONTROLE DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/modulo-10_manual-de-microbiologia.pdf Acesso em: 01/07/2022.

BRASIL, 2021. Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2021. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Disponível em: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>. Acesso em: 01/07/2022.

BRENNO, G.L., CUNHA, M. L. R. S., TEIXEIRA, N.B. Avaliação de multirresistência e prevalência de MRSA, OS-MRSA e tipos de SCCmec em *Staphylococcus aureus* isolados de hemoculturas. **BRAZ J INFECT DIS**. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102539> Acesso em: 10/01/2024

CAIAFFAA-FILHO, H. H. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type II was more frequent than the Brazilian endemic clone as a cause of nosocomial bacteremia. **Diagn Microbiol Infect Dis**. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.024>. Acesso em: 15/07/2022.

CAMPANILE, F. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evolution: the multiple facets of an old pathogen. **Eur Infect Dis**. 2010. Disponível em: <https://www.file:///C:/Users/User/Downloads/EuroInfectDesReview-1.pdf> Acesso em: 15/07/2022.

CAMPOS, G. B. *et al.* Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. **New Microbiol**. 2012. Disponível em: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2012/2/183.pdf Acesso em: 31/07/2022.

CARVALHO, K. S.; MAMIZUKA, E. M.; CONTIJO FILHO, P. P. Methicillin/Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a hospital and public health threat in Brazil. **Braz J Infect Dis** 2010. Disponível em: <https://pdf.sciencedirectassets.com/280278/1-s2.0-S1413867010X70015/1-s2.0-S1413867010700143/main.pdf>. Acesso em: 10/07/2022.

CHAMBERS, H. F. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. **Clin Microbiol Rev**. 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172944/pdf/100781.pdf> Acesso em: 10/07/2022.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of Resistance: Staphylococcus aureus in the Antibiotic Era. **Nat Rev Microbiol**. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871281/pdf/nihms186211.pdf>
Acesso em: 10/07/2022.

CHARLSON, M. E., *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis**. 1987. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
Acesso em: 31/07/2022

CHUA, T. *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream isolates in urban Detroit. **J Clin Microbiol**. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00154-08>.
Acesso em: 10/07/2022.

CONTERNO, L. O.; WEY, S. B.; CASTELO, A. Risk factors for mortality in Staphylococcus aureus bacteremia. **Infect Control Hosp Epidemiol** 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/30141354>. Acesso em: 10/07/2022.

COOKE, F. J.; BROWN, N. M. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. **Br Med Bull**. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq010>. Acesso em: 15/07/2022

COSGROVE, S. E. *et al.* The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patients outcome: mortality, length of stay, and hospital charges. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2005; 26: 166-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/502522>. Acesso em 10/07/2022.

COVID NO BRASIL: Disponível em: Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19
Acesso em: 31/07/2022

CRESPO-PIAZUELO, D., LAWLOR, P.G. Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation. **Ir Vet J**. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13620-021-00200-7>. Acesso em: 12/01/2024

CUSUMANO, J. A. *et al.* Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. **Open Forum Infectious Diseases**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686656/pdf/ofaa518.pdf>
Acesso em: 31/07/2022.

DAMÁSIO, B. F. Séries temporais: modelo de regressão do joinpoint. **Psicometria on line**. 2023. Disponível em: <https://psicometriaonline.com.br/series-temporais-modelo-de-regressao-do-joinpoint/>
Acesso em: 22/12/2023

DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Curr Mol Med**. 2009. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf>
Acesso em: 31/07/2022.

DIEP, B. A.; OTTO M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. **Trends Microbiol**. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778837/pdf/nihms-156822.pdf>.
Acesso em: 10/07/2022.

DOMINSKI, B.H. Análise genômica de *Staphylococcus aureus* isolados de colonização e de infecções invasiva. **Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia e Biociências da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Biotecnologia e Biociências, Florianópolis, 2022**. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/242686>. Acesso em: 02/10/2023

DUARTE, F. C. *et al.* Disseminated Clonal Complex 5 (CC5) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec type II in a tertiary hospital of Southern Brazil. **Rev Inst Med Trop**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860032>. Acesso em 05/07/2022.

EIFF, V. Nasal Carriage As a Source of *Staphylococcus Aureus* Bacteremia. **N Engl J Med** 2001. 2001. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200101043440102>
Acesso em: 02/10/2023.

FEII, E.J. *et al.* How clonal is *Staphylococcus aureus*? **J Bacteriol**. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JB.185.11.3307-3316.2033>
Acesso em: 15/07/2023

FREY, Pascal M. *et al.* Quantifying variation in bacterial reproductive fitness: a high-throughput method. **Msystems**. 2021. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/msystems.01323-20>
Acesso em: 28/02/2024

GARCIA-MENINO, I. *et al.* Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19- infected patients: The storm after the storm. **J Infect Public Health**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713590/pdf/main.pdf>
Acesso em: 31/07/2022.

GASPERINI, B. *et al.* Multidrug-resistant bacterial infections in geriatric hospitalized patients before and after the covid-19 outbreak: results from a retrospective observational study in two geriatric wards. **Antibiotics**. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835859/pdf/antibiotics-10-00095.pdf>.
Acesso em: 31/07/2022.

GILL, S.R. Insights on Evolution of Virulence and Resistance from the Complete Genome Analysis of an Early Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain and a Biofilm-Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Strain.

Journal of Bacteriology. 2005. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1065214/pdf/1093-04.pdf>

Acesso em: 08/01/2024

HASMUKHARAY, K., *et al.* Evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes in the older patients in a tertiary teaching hospital in Malaysia. **BMC Infectious Diseases**. 2023

Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08206-y>

Acesso em 05/03/2024

GOMEZ-SIMMONDS, A., *et al.* Cluster of carbapenemase-producing enterobacterales secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City Hospital. **Open Forum Infectious Diseases**. 2020. Disponível em: <https://covid-19.cochrane.org/studies/crs-18649353>.

Acesso em 07/03/2024.

IBM. Software IBM SPSS. Disponível em: <https://www.ibm.com/br>

Acesso em: 08/01/2024

IWG-SCC. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. **Antimicrob Agents Chemother**. 2009. Disponível em:

<https://doi.org/10.1128/AAC.00579-09.167>.

Acesso em 05/07/2022.

KLEVENS, R. M., *et al.* Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. **JAMA**. 2007. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/> Acesso em: 03/02/2023

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. **Clin Micr Rev**. 2018.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148192/pdf/e00020-18.pdf>

Acesso em: 01/07/2022.

LANA, R. M. *et al.* The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. **Cad. Saúde Pública** 2020;

36(3):e00019620. Disponível em: [doi:10.1590/0102-311X00019620](https://doi.org/10.1590/0102-311X00019620).

Acesso em: 31/07/2022.

LAURENT, F., *et al.* Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 2001. Disponível em:

<https://academic.oup.com/jac/article/47/3/277/749353>

Acesso em: 28/02/2024

LEE, A. S. *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Update on Prevention and Control in Acute Care Settings. **Infect Dis Clin N Am**. 2021. Disponível em: <https://pdf.sciencedirectassets.com/273359/1-s2.0-S0891552021X00049/1-s2.0-S0891552021000623/main.pdf>. Acesso em 10/07/2022.

LI, Z. A Review of *Staphylococcus aureus* and the Emergence of Drug-Resistant Problem. **Advances in Microbiology**. 2018. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/aim>. Acesso em: 02/10/2023.

LIMA, M. F. P. *et al.* *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares. Revisão de literatura. **Revista Uningá**. 2015. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1616/1227> Acesso em: 01/07/2022.

MAREE, C. L. *et al.* Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. **Emerg Infect Dis**. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725868/pdf/06-0781.pdf> Acesso em 20/07/2022.

MARRA, A. R. *et al.* Brazilian SCOPE Study Group Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. **J Clin Microbiol**. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122653/pdf/zjm1866.pdf> Acesso em: 01/07/2022.

MARZEC, N. S.; BESSESEN M. T. Risk and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia among patients admitted with and without MRSA nares colonization. **Am J Infect Control**. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655315011566> Acesso em 01/07/2022.

MEDIAVILLA, J. R. *et al.* Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Current Opinion in Microbiology** 2012. Disponível em: <https://pdf.sciencedirectassets.com/272017/1-s2.0-S1369527412X00067/1-s2.0-S136952741200118X/main.pdf>. Acesso em 10/07/2022.

MENEGOTTO, F. R.; PICOLI, S. U. Resistent oxacilin *Staphylococcus aureus* (MRSA): incidence of cepas acquired in the Community (CA-MRSA) and importance of research and descolonization in hospital. **RBAC**. 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-476998>. Acesso em 15/07/2022.

MIAO, J. *et al.* Current methodologies on genotyping for nosocomial pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Microb Pathog**. 2017. Disponível em: <https://pdf.sciencedirectassets.com/272417/1-s2.0-S0882401017X00041/1-s2.0-S088240101730044X/main.pdf>. Acesso em 10/07/2022.

NICHOLSON, T. L. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) isolates of swine origin form robust biofilms. **PLoS One**. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073376>. Acesso em 10/07/2022.

NIELSEN, K. L. et al. Fitness cost: a bacteriological explanation for the demise of the first international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/67/6/1325/689655> Acesso em: 28/02/2024

OLIVEIRA, G. et al. Characterization of the Brazilian endemic clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from hospitals throughout Brazil. **Braz J Infect Dis**. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/BPF8cDHfQQ6QXG8CvcVhCLs/?format=pdf&lang=en>. Acesso em 15/07/2022.

PACHECO, R. L. et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage in a dermatology unit. **Clinics (Sao Paulo)**. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226602/pdf/cln-66-12-2071.pdf> Acesso em 20/07/2022.

PICKENS, C. I., WUNDERINK, R. G. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia. **Semin Respir Crit Care Med**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10623688/> Acesso em 05/03/2024

PIRES, F. V. et al. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* in Botucatu, Brazil: A Population Based Survey. **PLoS ONE**. 2014. Disponível em: [doi:10.1371/journal.pone.0092537](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092537). Acesso em 15/07/2022.

POLLY, M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of Infection Control**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457917/pdf/main.pdf> Acesso em: 31/07/2022.

POMPETTI, D., et al. PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLADOS EM HEMOCULTURAS DE PACIENTES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA DESDE 2016. **Anais da 17ª Jornada Científica do Hospital Universitário de Brasília**. 2019. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/17jornadacientificadohub/137438>. Acesso em: 12/01/2024

PORTA, M. A Dictionary of Epidemiology. 6th Ed., Oxford: Oxford University Press, 2014.

RAITZ, M. F. Estudo do fitness de amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à Meticilina (MRSA) isoladas no estado de Santa Catarina. **Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas**. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/237737> Acesso em: 28/02/2024

RAWSON, T. M. *et al.* Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. **Clin Infect Dis**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197596/pdf/ciaa530.pdf> Acesso em: 31/07/2022.

REIS, M. M. INE 7001 - ESTATÍSTICA PARA ADMINISTRADORES I. Disponível em: <https://www.inf.ufsc.br/~marcelo.menezes.reis/Cap4.pdf> Acesso em 22/12/2023.

RICHE, C. V. W., *et al.* EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE EM BACTEREMIAS OCASIONADAS POR MRSA DE PORTO ALEGRE, RS. **BRAZ J INFECT DIS**. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102239>. Acesso em: 15/01/2024

RODRIGUES, M. V. *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit from Brazil. **Burns**.2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.02.006> Acesso em: 31/07/2022.

ROSSI, F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. **Clin Infect Dis**. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cir120> Acesso em 15/07/2022.

SEAS, C. *et al.* *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. **J Antimicrob Chemother**. 2018. Disponível em: [doi:10.1093/jac/dkx350](https://doi.org/10.1093/jac/dkx350) Acesso em 01/07/2022.

SILA, J. *et al.* COMPARISON OF THE PREVALENCE OF GENES CODING FOR ENTEROTOXINS, EXFOLIATINS, PANTON-VALENTINE LEUKOCIDIN AND TSST-1 BETWEEN METHICILLIN-RESISTANT AND METHICILLIN-SUSCEPTIBLE ISOLATES OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL IN OLOMOUC. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**. 2009 Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/6d0f/984688c2d41d6b289b99fa5a92c4f2747fcd.pdf> Acesso em: 08/01/2024

SILVEIRA, M., *et al.* Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly living in nursing homes in Brazil: risk factors and molecular epidemiology. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0271-z>. Acesso em: 20/07/2022

SILVESTRE, M. A. D. O. *et al.* Illicit drug users, alcoholics, and psychiatric patients: Staphylococcus aureus and methicillin-resistant S. aureus colonization on the border between community and healthcare settings. **Infect Control Hosp Epidemiol** 2020. Disponível em: [doi:10.1017/ice.2020.1330](https://doi.org/10.1017/ice.2020.1330). Acesso em 20/07/2022.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. **Epidemiology – Beyond the Basics**. 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Publishers, 2018.

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. 3. ed. – São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

TIMSIT, J-F., *et al.* Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. 2020. *Ann. Intensive Care*. 2020. Disponível: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00713-4> Acesso em: 05/03/2024

TRINDADE, P. A. *et al.* Prevalence of SCCmec type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **J Clin Microbiol**. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1169112/pdf/0324-05.pdf> Acesso em 15/07/2022.

VALOBDAS, N. B., *et al.* PERFIL DE INFECÇÃO POR S. AUREUS EM PACIENTES INTERNADOS EM INSTITUTO DE REFERÊNCIA PARA INFECTOLOGIA, COM FOCO NAS PESSOAS VIVENDO COM HIV. **Braz J Infect Dis**. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867023002970> Acesso em: 12/01/2024

VOSS, A. *et al.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pig farming. **Emerg Infect Dis**. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428> Acesso em: 05/07/2022

WASHAM, M. C. *et al.* Risk Factors for Staphylococcus aureus Acquisition in the Neonatal Intensive Care Unit: A Matched Case-Case-Control Study. **Infect Control Hosp Epidemiol**. 2018. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.234>. Acesso em 10/07/2022.

ZHANGA, G., *et al.* Efficacy and safety of vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.> Acesso em: 14/12/2023

9 ANEXOS

FICHA MRSA

1. INFORMAÇÕES GERAIS:

Nome: _____ Sexo _____

Idade: _____ Número do Prontuário: _____ Enfermaria: _____

Data da Admissão: ___/___/____ Data da Saída: ___/___/____

Tipo de Saída: () alta () transferência () óbito

Covid19 (confirmado por RT-PCR): () não () sim

Se sim, data do RT-PCR: ___/___/____

Data da cultura: ___/___/____

Suscetibilidade do MRSA

Antibiótico	Perfil de sensibilidade (sensível, sensível com dose aumentada, intermediário, resistente)	MIC
SMX/TMP		
Clindamicina		
Ciprofloxacina		
Linezolida		
Daptomicina		
Vancomicina		

Definição de infecção:

Infecção primária de corrente sanguínea: () não () sim

Associada à cateter venoso central: () não () sim

Sítio primário de infecção:

() pneumonia () ITU () pele e partes moles () meningite

() ISC () endocardite () osteomielite

() outros [especificar]: _____

Local de internação associado a IRAS (considerar estadia de no mínimo 48 horas para associar o local de ocorrência de IRAS):

() enfermaria () UTI

Internações anteriores (no último ano)

() não informado () não () sim

• Neste hospital:

○ Admissão: ___/___/___ Saída: ___/___/___

○ Internação em UTI: () não () sim

• Em outro hospital:

○ Hospital: _____ Admissão: ___/___/___ Saída: ___/___/___

○ Internação em UTI: () não () sim

Diagnóstico principal (motivo da internação):

Co-morbidades

() Doença cardíaca () Doença pulmonar () Doença renal () Doença hepática

() Diabetes mellitus () Doença do SNC () Neoplasia sólida

() Linfoma/leucemia () Aids () Trauma () transplante

() Outra(s): _____

Charlson score

1 - () IAM () ICC () Doença vascular periférica

() Demência () DPOC () Doença do tecido conjuntivo

() úlcera péptica () Hepatopatia leve

() Doença cerebrovascular () Diabetes

2 - () Hemiplegia () Doença renal moderada/severa

() Neoplasia maligna () Leucemia () Linfoma

() Diabetes com dano de órgão

3 - () Doença hepática moderada/severa

6 - () AIDS () Tumor sólido metastático

Score: _____

2. DADOS ANTERIORES À CULTURA (30 dias antes da data do exame):

() Neutropenia (< 500 neutrófilos)

() Esteróides

Dexametasona () Prednisona () Hidrocortisona () Metilprednisolona ()

Dose diária (mg): _____

() Outros imunossupressores:

Tacrolimus () Ciclosporina () Micofenolato () Azatioprina ()

Sirolimus () Everolimus () Tocilizumab () Baricitinib ()

Imunobiológicos¹ [especificar]: _____

() Quimioterapia

() Cirurgia

() CVC

() ventilação mecânica

() Sonda nasogástrica/nasoenteral () NPP () traqueostomia

() SVD

() hemodiálise () diálise peritoneal

() Drenos

() Úlcera de Pressão

1 - outras medicações ainda sem registro (estudos clínicos)

Antimicrobianos

1. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

2. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

3. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

4. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

5. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

6. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

7. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

8. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

IRAS nos últimos 30 dias:

1. Sítio: _____; Data da detecção: ___/___/___;

2. Sítio: _____; Data da detecção: ___/___/___;

2. Sítio: _____; Data da detecção: ___/___/___;

3. MANIFESTAÇÕES DA ICS (± 1 dia do diagnóstico):

() febre () hipotensão () droga vasoativa

Hemograma – Leucócitos (valor): _____ PCR (valor): _____

4. MANEJO CLÍNICO DA ICS

Antimicrobianos usados para tratamento (mínimo de 48 h de uso):

1. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

2. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

3. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

4. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias
 5. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias
 6. _____ de ___/___/___ a ___/___/___ total: ___ dias

5. DESFECHOS DA INFECÇÃO

Cura (resolução do quadro ao final do tratamento): () não () sim
 Complicações: () não () sim
 Endocardite () Osteomielite () Abscesso ()
 Derrame pleural () Meningite ()
 Óbito: () não () sim
 Data do óbito: ___/___/___

6. CO-INFECÇÕES

Microrganismo	Data	Material de cultura	Perfil de suscetibilidade

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA ASSOCIADO A SERVIÇOS DE SAÚDE: PATÓGENO PERSISTENTE E OU EPIDEMIOLOGIA EM

Pesquisador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70705823.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.175.451

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 09 de junho de 2023.

Os autores justificam a realização do projeto diante do fato que as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) estão associadas ao aumento da mortalidade, do tempo de permanência hospitalar e dos custos, e o fato de que na maioria das vezes essas IRAS são causadas por microrganismos multidroga-resistentes (MDR). A infecção de maior potencial preventivo é a Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) associada, ou não, a cateteres venosos centrais. No entanto a realização de adequada vigilância epidemiológica é o primeiro passo para levantamento das taxas de infecção e mortalidade, definição das estratégias de prevenção, combate, tratamento e comparação com outras instituições nacionais e internacionais. Assim, a pesquisa busca avaliar os fatores de risco, características da resistência a antimicrobianos e prognóstico relacionados à ICS por Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) a partir de consultas em prontuário eletrônico verificando as variáveis consideradas fatores de risco e o desfecho de interesse, óbito ou alta.

Hipótese: Houve mudanças (entre 2012 e 2022) no perfil clonal do MRSA no ambiente hospitalar, e

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.175.451

na susceptibilidade aos antimicrobianos. Houve também alteração no padrão de virulência do MRSA durante o período pandêmico da Covid-19.

Metodologia: é descrito que haverá realização de dois estudos: o primeiro, de delineamento caso-caso, comparará os fatores associados à infecção de corrente sanguínea por MRSA adquirido no hospital no período pré-pandêmico e pandêmico, e também diferenciará tais fatores para aquisição de isolados resistentes ou suscetíveis ao SMX/TMP. Para tanto, além dos dados microbiológicos, serão coletadas em prontuário as seguintes informações: período entre a admissão hospitalar e o diagnóstico de ICS por MRSA, idade e sexo; internações anteriores no hospital do estudo ou em outros serviços; diagnóstico de internação, com ênfase em covid-19; comorbidades, definida pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10); carga de comorbidades, calculada pelo Índice de Charlson, realização de procedimentos cirúrgicos ou de outra natureza; presença de dispositivos invasivos (cateteres venosos centrais, sonda vesical de demora, ventilação mecânica, entre outros); uso de imunossupressores; uso de antimicrobianos.

No segundo estudo, com delineamento de coorte, identificará os fatores associados a óbito em bacteremia por MRSA, com ênfase na resistência ao SMX/TMP e no período da infecção (pre-pandêmico versus pandêmico). Neste estudo, serão coletados dados após o diagnóstico (cultura positiva): tempo até instituição de terapia apropriada; antimicrobiano anti-MRSA utilizado (vancomicina, linezolida, daptomicina ou outro); presença de co-infecções por outros patógenos e instituição de terapia apropriada para estas; ocorrência de choque, desfecho: óbito ou alta; tempo de acompanhamento até o desfecho, óbito ou alta.

Critério de Inclusão: pacientes que adquiriram ICS por MRSA após internação no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) no período de 2012 a 2022. A ICS é definida como qualquer hemocultura positiva para MRSA.

OA pesquisa será realizada no HC FMB e é prevista a participação de 800 pacientes a partir dos dados de prontuários avaliados de 2012 a 2022.

Objetivo da Pesquisa:

1) Comparar fatores de risco e prognóstico das ICS por MRSA sensível e resistente a Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX).

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.175.451

2) Comparar fatores de risco, perfil de sensibilidade e prognóstico das ICS por MRSA antes e durante a pandemia pelo SARS-CoV-2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos associados à participação dos sujeitos na pesquisa podem estar associados a falhas na manutenção do sigilo e confidencialidade durante a coleta e uso dos dados.

Como benefícios, os resultados da pesquisa podem permitir a identificação de futuros pacientes com potencial de tratamento e cura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se pesquisa de dados clínicos com dois tipos de delineamento: “caso-caso” e coorte. Os delineamentos caso-caso podem ser considerados uma variante do caso-controle em que ambos os grupos apresentam a doença, porém com características diferentes.

No estudo de coorte retrospectiva utilizará dados registrados no passado em prontuário.

O projeto é proposto pela FMB -Unesp, como projeto para obtenção título de doutor da candidata Maria Aparecida Vitagliano Martins apresentado ao Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu, orientado pelo prof Dr Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza e como equipe de pesquisa Milena Aparecida Del Masso Pereira, e co-orientado pela Profa Dra.Karen Ingrid Tasca.

A pesquisa tipo caso-caso e de coorte propõe a avaliação de prontuários de 800 pacientes no período de 2012 a 2022 com diagnóstico de ICS, avaliando variáveis clínicas e demográficas e avaliando o desfecho e ocorrências de internação, conforme descrito na metodologia.

Como critério de inclusão serão avaliados prontuários dos pacientes, que apresentaram ICS por MRSA no período após 48hs de internação no HC FMB. Serão excluídos pacientes cuja cultura seja coletada com menos de 48 horas de internação ou que tenham sido internados com infecção confirmada ou suspeita por MRSA adquirida na comunidade. Também serão excluídos aqueles com ICS por S. aureus suscetível a metilina, e não caracterizados como MRSA.

O cronograma apresentado está adequado, e não há informação sobre previsão de custos para a realização da pesquisa.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.175.451

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados os documentos obrigatórios devidamente preenchidos e assinados:

Folha de Rosto

Anuência Institucional HCFMB

Anuências HC

Folha de Rosto

Informações Básicas do projeto

Projeto completo em brochura

Os pesquisadores solicitam a dispensa de termo de consentimento dos participantes, com a justificativa que de ser estudo que envolve um grande numero amostral de pacientes, que não se encontram em seguimento e provenientes de diferentes localidades e terem sido atendidos em períodos desde 2012, levando-se também em consideração a gravidade da doença, e assim à impossibilidade de acessar e cada participante da pesquisa elegível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2156025.pdf	09/06/2023 10:02:08		Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe1892023.pdf	09/06/2023 10:01:50	Karen Ingrid Tasca	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli , s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.175.451

Outros	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe1892023.pdf	09/06/2023 10:01:23	Karen Ingrid Tasca	Aceito
Declaração de concordância	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	09/06/2023 10:00:40	Karen Ingrid Tasca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMRSA17mar23mariacep.pdf	09/06/2023 09:59:44	Karen Ingrid Tasca	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	09/06/2023 09:58:44	Karen Ingrid Tasca	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 11 de Julho de 2023

**Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador(a))**

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Letter to the Editor

Trends in antimicrobial susceptibility patterns in healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections: A joinpoint regression analysis

Diana Mayumi Nii MS, Maria Aparecida Vitagliano Martins MD and Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza MD, PhD 

Department of Infectious Diseases, Botucatu School of Medicine, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, São Paulo State, Brazil

To the Editor—*Staphylococcus aureus* ranks third among pathogens causing healthcare-associated bloodstream infections in Brazil, and >60% of reported isolates are methicillin resistant (ie, MRSA).¹ The rise of healthcare-associated MRSA in Brazil occurred in the 1990s, mostly due to the extensive spread of the Brazilian epidemic clone (BEC).² BEC harbored the staphylococcal chromosome cassette (SCC) *mec* type III and were typically resistant to several antimicrobials, such as trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), quinolones, and clindamycin. For a long time (before the national registration of linezolid and daptomycin), glycopeptides remained as the sole therapeutic option for healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) in Brazil.³

Recent studies report that BEC has been substituted for clones harboring SCC*mec* type II, with remarkable increasing susceptibility to TMP/SMX and modest increases in susceptibility to ciprofloxacin and clindamycin.^{4,5} Sporadic findings have indicated that TMX/SMX-susceptible, SCC*mec* type IV-harboring MRSA clones, which probably originated in the community, have spread within Brazilian hospitals.^{6,7} Susceptibility to TMP/SMX, ciprofloxacin, and clindamycin has been proposed as a proxy marker of the so-called community-associated MRSA (CA-MRSA) invading hospitals.⁸

Time series analysis, especially joinpoint regression techniques, which detect changes in time trends, have been rather infrequently applied to analyze long-term trends in antimicrobial resistance within healthcare settings. With that in mind, we conducted a time series analysis of HA-MRSA bloodstream infections (BSIs) in a teaching hospital from inner Brazil. The Botucatu Medical School teaching hospital has 500 beds and is a tertiary-care referral facility for an area with 500,000 inhabitants. Briefly, we analyzed monthly proportions of resistance to TMP/SMX, clindamycin, and ciprofloxacin among CA-MRSA BSIs from 2005 through 2019. During that 15 years, 2,291 nonduplicate episodes of CA-MRSA BSI were detected. We used Joinpoint version 4.9 software (National Cancer Institute, Calverton, MD) to identify changes in the time trends of those resistance patterns. We used a linear approach, and a minimum interval of 6 months between joinpoints was selected.

Our results are summarized in Figure 1. The overall resistance rates were as follows: TMP/SMX, 26.6%; clindamycin, 77.6%; and ciprofloxacin, 73.5%. We found 3 joinpoints for TMP/SMX resistance; the most relevant was followed by an abrupt decrease from 80.2% to 41.0% beginning in August 2007. The trend changed to a slower decrease until June 2016 (to 37.5%), with a small increase thereafter. Both clindamycin (1 joinpoint in July 2014) and ciprofloxacin (2 joinpoints in February and September 2011, respectively) presented initial decreases followed by slow increase in resistance. Notably, joinpoints in trends were not simultaneous for different antimicrobials.

This picture is more compatible with the substitution of SCC*mec* type III-harboring BEC for SCC*mec* II-harboring clones, which has been reported to maintain high levels of resistance to clindamycin and ciprofloxacin⁴ than of invasion by community-associated, multidrug-susceptible SCC*mec* IV-harboring MRSA.⁶ Even though our inference is limited by lack of strain and SCC*mec* typing, the findings are consistent with our recent identification of SCC*mec* type II in MRSA-colonizing nares and oropharynges of acute-care and long-term admissions of psychiatric patients.⁹ We also analyzed a time series of 15 years using a robust statistical model to detect sudden changes in trends.

In a classic article, Deurenberg and Stobberingh¹⁰ describe the blurring of distinctions between CA- and HA-MRSA and argue for a pure molecular definition, based on SCC*mec* typing. Because strain typing is not widely available, especially in low-to-middle income countries, careful long-term follow-up of resistant profiles may provide a reasonable proxy for detecting ecological changes in MRSA infections. Those trends also have therapeutic relevance. Although TMP/SMX is not a reasonable choice for treating MRSA BSI, other less-severe infections (eg, skin infections or phlebitis) acquired during hospital admissions may benefit from that antimicrobial. Further studies combining long-term analysis of time series with molecular typing may provide insights on the past, present, and future of healthcare-associated infectious caused by MRSA.

Author for correspondence: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, E-mail: carlos.fortaleza@unesp.br

Cite this article: Nii DM, Martins MAV, and Fortaleza CMCB. (2021). Trends in antimicrobial susceptibility patterns in healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections: A joinpoint regression analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, <https://doi.org/10.1017/ice.2021.448>

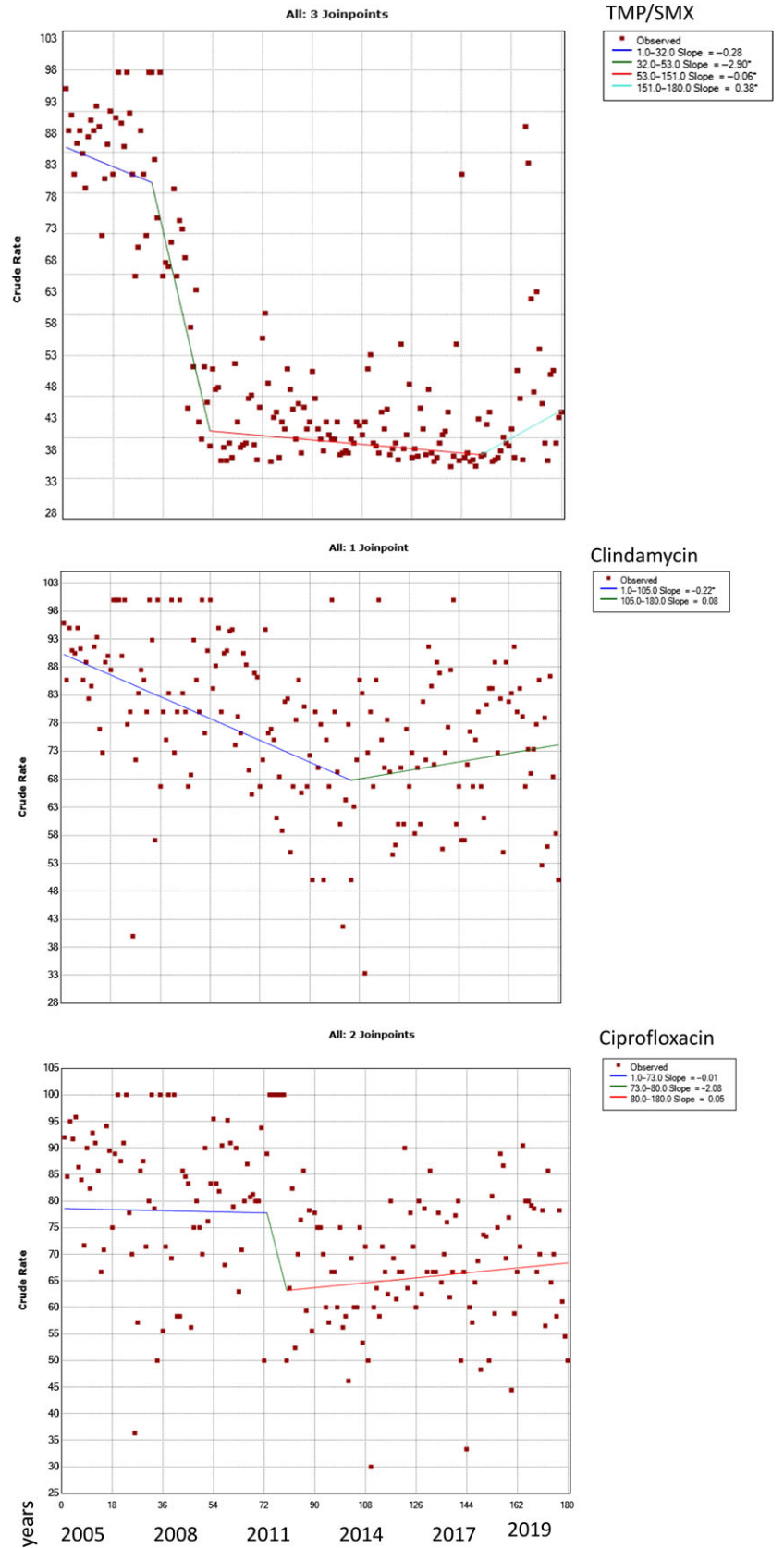


Fig. 1. Joinpoint regression graphics for resistance of healthcare-associated bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends (monthly % changes) are indicated in the box in the right side of the graphics. Note. TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

Acknowledgments.

Financial support. No financial support was provided relevant to this article.

Conflicts of interest. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no. 22*. Brasília: ANVISA, 2019.
2. Soares MJDS, Teixeira LA, Nunes MDR, Carvalho MCDS, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AMS. Analysis of different molecular methods for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates belonging to the Brazilian epidemic clone. *J Med Microbiol* 2001;50:732–742.
3. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis* 2011;52:1138–1143.
4. Caiaffa-Filho HH, Trindade PA, Gabriela da Cunha P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type II was more frequent than the Brazilian endemic clone as a cause of nosocomial bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:518–520.
5. Duarte FC, Tavares ER, Danelli T, et al. Disseminated clonal complex 5 (CC5) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec type II in a tertiary hospital of Southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2018; 60:e32.
6. Rodrigues MV, Fortaleza CM, Riboli DF, Rocha RS, Rocha C, da Cunha Mde L. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit from Brazil. *Burns* 2013;39:1242–1249.
7. Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha LDL, et al. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014 and 2019. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020;53:e20200431.
8. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2007;13:236–242.
9. Silvestre MADO, Barbosa M, Teixeira NB, et al. Illicit drug users, alcoholics, and psychiatric patients: *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* colonization on the border between community and healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020. doi: [10.1017/ice.2020.1330](https://doi.org/10.1017/ice.2020.1330).
10. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Mol Med* 2009;9:100–115.