UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LÉCIO RODRIGUES FERREIRA

Avaliação da efetividade da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar

RIBEIRÃO PRETO

2016

LÉCIO RODRIGUES FERREIRA

Avaliação da efetividade da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Saúde na Comunidade.

Área de concentração: Saúde na Comunidade

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues

RIBEIRÃO PRETO

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, Lécio Rodrigues
Avaliação da efetividade da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar. Ribeirão Preto, 2016.
101 p.: il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Coletiva.
Orientador: Fernando Bellissimo-Rodrigues.

1. *Staphylococcus aureus*. 2. Descolonização MRSA
3. Sulfadiazina de Prata. 4. Clorexidina.
5. Infecção relacionada à assistência à saúde.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lécio Rodrigues Ferreira
Avaliação da efetividade da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar
.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Programa de Saúde Coletiva.

Aprovado em: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Dedicatória

Aos meus queridos pais Joaquim Antônio Ferreira e Dalci Cândida Ferreira, pelo exemplo de vida, e por me proporcionarem o estímulo e os recursos necessários para enfrentar os desafios da vida. Sou eternamente grato à vocês por tudo de bom que vem acontecendo em minha vida. Amo vocês.

Agradeço a Deus o privilégio de ter tido pais que sempre acreditaram em mim.

"A grandeza não consiste em receber honras,

mas em merecê-las".

Aristóteles

AGRADECIMENTOS

À Deus, por guiar meus passos, me proteger e me dar força nos momentos de dificuldade.

Ao Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues pela confiança e competência na orientação deste trabalho. Muito obrigado por todos os conselhos e ensinamentos.

Ao meu irmão Douglas de Alencar, pela amizade, companheirismo, e por estar sempre ao meu lado.

À minha família, pela união e solidariedade em todos os momentos alegres ou tristes de minha vida.

Ao Prof. Dr. Roberto Martinez, pelas contribuições fundamentais na realização deste estudo.

Aos microbiologistas Lúcia Helena Vitali e Sílas Barbosa Neto, pelo apoio inestimável à realização deste estudo.

Ao farmacêutico Luiz Maçao Sakamoto, pelas contribuições fundamentais e apoio inestimável à realização deste estudo.

À minha amiga Sueli C. Gregoldo dos Santos, pela amizade e apoio nos vários momentos de alegria ou tristeza desde minha chegada ao HCRP.

Aos meus amigos Gilberto Gambero Gaspar, Cinara Silva Feliciano, Magda Fabbri Isaac Silva, Mayra Gonçalves Meneguetti, pela amizade, incentivo e apoio à realização desde estudo.

Aos amigos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCFMRP, pela amizade, ajuda e incentivo na realização deste projeto.

Aos amigos do laboratório de Microbiologia, pela parceria e apoio na realização deste estudo.

À Equipe da Unidade de Pesquisa Clínica, pela parceria fundamental na realização deste estudo clínico.

Aos pacientes e seus familiares, que disponibilizaram seu tempo e sua confiança em nossa proposta, proporcionando a realização deste estudo.

Aos professores do Departamento de Medicina Social, tão comprometidos na formação acadêmica de excelente qualidade.

Aos secretários da Pós Graduação Saúde na Comunidade, Paula Maria Pereira e Sérgio Carlos do Nascimento.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a realização dessa pesquisa

Enfim, agradeço à todos os meus amigos que torceram por mim e que ajudaram de alguma maneira na realização deste projeto.

RESUMO

FERREIRA, L.R. **Avaliação da efetividade da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar**. 2016. 101 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

O sistema de saúde é desafiado diariamente por complicações infecciosas relacionadas à assistência, que constituem grave problema de saúde pública mundial, aumentando a morbidade e a mortalidade dos pacientes assistidos e elevando os custos hospitalares. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), endêmico em várias instituições de saúde no mundo, é um dos principais agentes etiológicos de infecção relacionada à assistência à saúde. A colonização é um importante fator na patogênese das infecções causadas pelo MRSA, elevando o risco de uma infecção em portadores nasais desta bactéria. Além disso, sabe-se que pacientes colonizados ou infectados representam um importante reservatório desta bactéria. Atualmente, a descolonização dos portadores de MRSA é uma medida recomendada para o controle da disseminação desta bactéria. A mupirocina tem sido amplamente utilizada para a descolonização nasal, no entanto cepas de MRSA resistentes à mupirocina tem se tornado mais frequente na última década. Além disso, a formulação de mupirocina disponível no Brasil é inadequada para aplicação em mucosas, causando efeitos adversos intoleráveis. Uma vez que a sulfadiazina de prata é bastante ativa contra o MRSA *in vitro*, este estudo se propôs avaliar a efetividade da aplicação intranasal dessa substância para a descolonização de pacientes hospitalizados e colonizados por MRSA. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, cuja intervenção consistiu na terapia de descolonização nasal, com a aplicação intranasal de gel de sulfadiazina de prata a 1%, duas vezes por dia, associado a utilização de clorexidina degermante a 2% para o banho diário, por 5 dias consecutivos nos pacientes internados em um hospital terciário, com colonização nasal por MRSA, demonstrada por meio de cultura seletiva de swab nasal. O desfecho primário do estudo foi a identificação de swab nasal negativo para MRSA coletado imediatamente após o fim do tratamento. A comparação da taxa de descolonização nasal entre os grupos foi feita usando-se o teste do Qui quadrado, com correção de Person, e por meio de um modelo de regressão logística. Foram identificados 279 pacientes colonizados por MRSA, no entanto 156 apresentavam critérios de exclusão e 79 não estavam mais internados no momento da inclusão, sendo incluídos 44 pacientes. A mediana de

idade dos incluídos foi de 57,5 anos. Após a randomização, restaram 22 pacientes em cada grupo. Oito pacientes não completaram o protocolo, e foram excluídos da análise. A descolonização nasal foi obtida em 10/16 pacientes (62,50%) no grupo controle e 10/20 (50,00%) no grupo experimental (p=0,453). A descolonização corporal global ocorreu em 8/16 (50,00%) no grupo controle e 9/20 (45,00%) no grupo experimental (p=0,765). Na análise multivariada, nenhuma das variáveis independentes incluídas, a saber sexo, idade, uso de sulfadiazina de prata, e uso de antimicrobianos sistêmicos com atividade anti-MRSA exibiu associação com o desfecho primário. Não houve diferença, entre os grupos, na incidência de infecções por MRSA após o término da terapia. Dois pacientes apresentaram irritação nasal no grupo experimental. De acordo com os nossos resultados, a sulfadiazina de prata a 1% não foi superior ao placebo para a descolonização de pacientes com colonização nasal por MRSA.

Palavras chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA Descolonização, Sulfadiazina de Prata, Clorexidina, Infecção relacionada à assistência à saúde.

ABSTRACT

FERREIRA, L.R. **Evaluation of the effectiveness of nasal application of silver sulfadiazine for decolonization of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital**. 2016. 101 f. Master of Science thesis – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The health system is daily challenged by health-care associated infections, which constitute a global public health problem, increasing morbidity and mortality of assisted patients as well as hospital costs. The methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), endemic in several facilities worldwide, is a major etiologic agent of health-care associated infections. MRSA colonization is a relevant risk factor in the pathogenesis of infections caused by MRSA. Moreover, it is known that colonized or infected patients represent an important reservoir of this pathogen. Currently, the decolonization of MRSA carriers is a recommended measure to control the spread of this pathogen. Mupirocin has been widely used for nasal decolonization, however MRSA strains resistant to mupirocin has become more common over the last decade. In addition, mupirocin formulation available in Brazil is inappropriate for application to mucosal causing intolerable side effects. Once silver sulfadiazine is active against MRSA *in vitro*, this study aimed to evaluate the effectiveness of intranasal application of this substance for decolonizing hospitalized patients harboring MRSA. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, which intervention consisted in intranasal application of silver sulfadiazine gel 1%, twice a day, associated with the use of chlorhexidine soap 2% for daily bath for 5 consecutive days in patients admitted to a tertiary hospital with nasal MRSA colonization, demonstrated by selective culture of nasal swab. The primary endpoint of the study was the identification of negative nasal swab for MRSA collected immediately after the end of treatment. Comparison of decolonization rate between groups was performed using Person's corrected chi square, and through a logistic regression model. From 279 patients colonized by MRSA identified, 156 met exclusion criteria and 79 were no longer in hospital at the time of inclusion, so 44 patients were included. The median age of those included was 57.5 years. After randomization, 22 patients remained in each group. Eight patients did not complete the protocol and were excluded from analysis. Nasal decolonization was achieved in 10/16 patients (62.50%) in the control group and 10/20 (50.00%) in the experimental group ($p = 0.453$). The global body decolonization occurred in 8/16 (50.00%) in the control group and 9/20 (45.00%) in the experimental group ($p = 0.765$). In

multivariate analysis, none of the included independent variables, namely sex, age, use of silver sulfadiazine, and use of systemic antibiotics with anti-MRSA activity showed association with primary endpoint. There was no difference between groups in the incidence of MRSA infections after the end of therapy. Two patients had nasal irritation in the experimental group. According to our results, silver sulfadiazine 1% was not superior to placebo for decolonizing patients with nasal MRSA colonization.

Keywords: MRSA decolonization, *Staphylococcus aureus*, Silver Sulfadiazine, chlorhexidine, Healthcare-associated infections.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Frasco com o "medicamento" identificado pelo código (nº17) e o aplicador nasal **41**

Figura 2 – Placa com cultivo de MRSA e "poços" contendo volumes crescentes (50 a 300µL) do placebo, não apresentando halo de inibição do crescimento de MRSA. **42**

Figura 3 – Placa com cultivo de MRSA e "poços" contendo volumes crescentes (50 a 300µL) do sulfadiazina de prata a 1%, apresentando halo de inibição do crescimento de MRSA..... **43**

Figura 4 – Frasco com solução degermante com clorexidina a 2% utilizado no banho dos participantes do estudo **44**

Figura 5 – Placa com meio de cultura Agar sal manitol utilizada para triagem de *Staphylococcus aureus* **48**

Figura 6 – Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo clínico de descolonização de MRSA **55**

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição do perfil de sensibilidade dos isolados de MRSA aos antimicrobianos utilizados frequentemente na prática clínica .. **69**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas basais dos pacientes à admissão no estudo. **56**

Tabela 2 – Características clinico patológicas identificadas nos pacientes à admissão no estudo. **57**

Tabela 3 – Sítio de isolamento do MRSA antes da admissão no protocolo de descolonização **58**

Tabela 4 – Número de pacientes com swab axilar ou perineal positivo para MRSA entre os pacientes incluídos no estudo. **59**

Tabela 5 – Número de pacientes expostos à terapia antimicrobiana com ação anti-MRSA durante a terapia de descolonização **59**

Tabela 6 – Número de pacientes em uso de algum dispositivo invasivo ou em tratamento com terapia imunossupressora durante a terapia de descolonização **60**

Tabela 7 – Número de aplicações intranasais realizadas de sulfadiazina de prata ou placebo durante a terapia de descolonização **61**

Tabela 8 – Pacientes com descolonização completa e descolonização nasal após terapia de descolonização nos grupos: placebo e sulfadiazina de prata **62**

Tabela 9 – Descolonização nasal e uso de terapia antimicrobiana sistêmica anti-MRSA durante o período da terapia de descolonização **63**

Tabela 10 – Análise multivariada por regressão logística das possíveis variáveis preditoras de descolonização nasal **63**

Tabela 11 – Ocorrência de IRAS causadas por MRSA após admissão no estudo - análise ITT (intenção de tratamento ou *Intention to treat*)..... **64**

Tabela 12 – Ocorrência de IRAS causadas por MRSA após o termino da terapia de descolonização - análise *per protocol* **65**

Tabela 13 – Ocorrência de efeitos adversos durante ou após o término da terapia de descolonização **65**

Tabela 14 – Ocorrência de irritação nasal entre os pacientes admitidos no estudo **66**

Tabela 15 – Tempo decorrido entre a admissão no estudo e o egresso hospitalar dos pacientes incluídos **67**

Tabela 16 – Tempo de sobrevida livre de IRAS por MRSA entre os pacientes incluídos no estudo **67**

Tabela 17 – Distribuição da MIC do MRSA às drogas: clorexidina, sulfadiazina de prata e mupirocina..... **68**

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão II (aprovado pelo CEP do HCFMRP) **93**

Apêndice B – Ficha para coleta de dados clínicos e epidemiológicos do projeto de pesquisa (aprovado pelo CEP do HCFMRP) **95**

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP com a aprovação do projeto de pesquisa..... **98**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CLSI	*Clinical & Laboratory Standards Institute*
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do HCFMRP-USP
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IDSA	*Sigla da expressão inglesa"Infectious Diseases Society of America"-* tradução em português: Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
ISC	Infecção do sítio cirúrgico
ITU	Infecção do trato urinário
LTCD4	Linfócitos TCD4
MIC	*Sigla da expressão inglesa" Minimum Inhibitory Concentration" -* tradução em português: Concentração inibitória mínima.
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
NHSN	*Sigla da expressão inglesa"National Heathcare Safety Network"-* tradução sugerida em português: Rede de Segurança Nacional na Saúde.
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORSA	*Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina
PAS	Profissionais de assistência à saúde
PCIH	Programa de controle de infecção hospitalar
RNPC	Rede nacional de pesquisas clínicas
SCIH	Serviço de controle de infecção hospitalar

SHEA	*Sigla da expressão inglesa" The Society for Healthcare Epidemiology of America "*- tradução em português: Sociedade Americana de Epidemiologia em Cuidados em Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SMX-TMP	Sulfametoxazol-trimetoprim
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
USP	Universidade de São Paulo
UPC	Unidade de pesquisa clínica

SUMÁRIO

1 Introdução 21
1.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde 22
1.2 *Staphylococcus aur*eus resistente à meticilina (MRSA) 23
1.3 Colonização pelo MRSA e o risco de infecção 24
1.4 Medidas preventivas e para o controle da disseminação do MRSA 26
1.5 Descolonização de MRSA 27
1.5.1 Mupirocina 28
1.5.2 Clorexidina 30
1.6 Sulfadiazina de prata: uma alternativa? 31
2 Justificativa 32
3 Objetivos 35
3.1 Objetivo principal 36
3.2 Objetivos secundários 36
4 Materiais e Métodos 37
4.1 Tipo de estudo 38
4.2 Local do estudo 38
4.3 População de estudo 39
4.3.1 Critérios de inclusão 39
4.3.2 Critérios de exclusão 39
4.4 Tamanho da amostra 40
4.5 Obtenção da Sulfadiazina de prata a1% 40
4.6 Obtenção da Clorexidina 43
4.7 Obtenção dos dados 44
4.7.1 Protocolo de descolonização do MRSA 44
4.7.2 Avaliação dos desfechos associados à terapia de descolonização 47
4.7.3 Obtenção e processamento de amostras biológicas para cultura 47
4.7.4 Revisão de prontuários médicos 48
4.7.5 Realização dos testes de sensibilidade 49
4.8 Banco de dados 50
4.9 Análise estatística 50
4.10 Aspectos éticos 51
4.11 Finaciamento 51

4.12 Registro do estudo 52

5 Resultados 53

5.1 Caracterização dos pacientes incluídos no estudo 54

5.1.1 Dos pacientes potencialmente elegíveis, excluídos e incluídos no estudo.....54

5.1.2 Das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo 56

5.2 Das variáveis associadas à terapia de descolonização nos pacientes incluídos 60

5.3 Dos resultados associadas à terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata.....61

5.4 Da análise das possíveis variáveis de interferência na efetividade da terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata.....63

5.5 Dos resultados relacionados à ocorrência de IRAS por MRSA e a terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata 64

5.6 Dos resultados associados à ocorrência de efeitos adversos e a terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata 65

5.7 Dos resultados relacionados à sobrevida livre de IRAS por MRSA após terapia de descolonização.....66

5.8 Dos resultados relacionados a sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA obtidos nas culturas durante a realização dos estudo 67

6 Discussão 70

6.1 Incidência de IRAS por MRSA após a terapia de descolonização 76

6.2 Efeitos adversos e a terapia de descolonização 77

6.3 Da sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA obtidos 77

6.4 Caracterização da população incluída no estudo.....78

6.5. Limitações do estudo 80

7 Conclusões 81

8 Referências 83

9 Apêndices 92

10 Anexos 97

1 Introdução

1.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são infecções adquiridas durante o processo de cuidado em um hospital ou outra unidade prestadora de assistência à saúde, que não estavam presentes ou em incubação na admissão do paciente. Essas infecções podem se manifestar durante a internação ou após a alta hospitalar. Além disso, incluem as infecções ocupacionais adquiridas pelos profissionais de saúde (BRASIL, 1998; ANVISA, 2013).

O sistema de saúde é desafiado diariamente por estas complicações infecciosas, que constituem grave problema de saúde pública mundial, aumentando a morbidade e a mortalidade entre os pacientes e elevando os custos hospitalares (CDC, 1979).

Anualmente, essas IRAS afetam milhões de pacientes ao redor do mundo. (ALLEGRANZI B et al., 2011). Considerando dados do relatório anual do *European Centre For Diasease Prevention and Control* (ECDC) de 2008, estimava-se que o número anual de IRAS era de aproximadamente 4.544.100, ocasionado cerca de 37.000 óbitos e mais de 16.000.000 de dias extras de internação hospitalar. (ECDC, 2008)

Em 2013, este mesma agência considerava as IRAS como um dos principais problemas de saúde publica da Europa, com mais de 3,2 milhões de episódios de IRAS anualmente. (ECDC, 2013).

Muito embora os seres humanos e vários microrganismos convivam harmonicamente em variadas circunstâncias naturais, há situações em que a perda dessa harmonia traz consequências danosas para o homem. Desde a descoberta da penicilina, várias pesquisas trouxeram para o ambiente clínico novos compostos antimicrobianos, enquanto, de outro lado, algumas bactérias patogênicas também evoluíram, exibindo cada vez mais complexos e eficazes mecanismos de resistência a estas drogas (LI et al., 2006; BELLISSIMO-RODRIGUES et al., 2006).

Em 2011-2012, os microrganismos mais frequentemente isolados em IRAS na Europa, por ordem decrescente de frequência, foram: *Escherichia coli* (15,9%),

Staphylococcus aureus (S. aureus) (12,3%), *Enterococcus* spp. (9,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%), *Klebsiella pneumoniae* (8,7%), *Staphylococcus* spp coagulase negativa (7,5%), *Candida* spp (6,1%), *Clostridium difficile* (5,4%), *Enterobacter* spp. (4,2%), *Proteus* spp. (3,8%), *Acinetobacter baumannii* (3,6%). Dentre esses agentes isolados, observou-se que 41,2% dos *S. aureus* eram resistentes à meticilina, 10,2% dos *Enterococcus* eram resistentes à vancomicina (VRE), 33,4% das enterobactérias eram resistentes às cefalosporinas de 3ª geração, sendo esse percentual maior quando considerada as bactérias da espécie *Klebsiella pneumoniae*. Além disso, enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* apresentavam respectivamente 7,6%, 31,8% e 81,2% de cepas resistentes aos carbapenemicos (ECDC, 2013)

A falha no controle de bactérias resistentes aos antimicrobianos é uma importante e crescente ameaça para a prestação de assistência médica adequada nos hospitais e na comunidade. Infecções causadas por estas bactérias geralmente requerem tratamentos mais prolongados e mais complexos do que aqueles causados por bactérias sensíveis. Além disso, infecções por bactérias resistentes estão associadas com atraso no início da terapêutica apropriada, a falha da terapia, tempo prolongado de internação e aumento da mortalidade (DERDE et al., 2012).

Atualmente, dentre as bactérias resistentes aos antimicrobianos, algumas assumem maior importância epidemiológica tanto pela grande capacidade de disseminação como pelas poucas opções terapêuticas disponíveis. Destacam-se nesse grupo: os *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina, os bacilos Gram-negativos multirresistentes e o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

1.2 *Staphylococcus aur*eus resistente à meticilina (MRSA)

Descrito pela primeira vez por Sir Alexander Ogston em 1880 (WATKINS; DAVID; SALATA, 2012), o *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes

causais de infecção relacionada à assistência à saúde mundialmente, e também uma das causas mais comuns de infecção de corrente sanguínea (ICS) nosocomial, pneumonia associada à assistência à saúde, infecção do sítio cirúrgico (ISC), e infecções adquiridas em unidades de terapia intensiva (SIMOR, 2011).

O MRSA, também denominado *S. aureus* resistente à oxacilina (ORSA), foi descrito pela primeira vez em 1961 por Patrícia Jevons, apenas 2 anos após a introdução do uso clínico da meticilina (JEVONS, 1961). Em 1963 foi relatado o primeiro surto hospitalar por MRSA (STERWART et al., 1963), e desde então, a disseminação mundial e prevalência desta cepa tem aumentado a cada ano que passa.

O MRSA é endêmico em várias instituições de saúde no mundo. Em infecções invasivas causadas por *Staphylococcus aureus* o percentual de MRSA supera 70% nestes locais (AMMERLAAN et al., 2011).

Segundo o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), o MRSA respondeu por aproximadamente 63% das infecções causadas por *S. aureus* em hospitais dos Estados Unidos da América em 2004 (CDC, 2006).

E, mais recente, dados do *National Healthcare Safety Network* (NHSN), entidade, vinculada ao CDC, que promove a vigilância das IRAS nos EUA, evidenciaram que entre 2009 e 2010, das infecções causadas por *S. aureus*, cerca de 55% das ICS associadas à cateter central, 59% das ITU associadas à cateter urinário, 48% das pneumonias associadas à ventilação e 44% das ISC foram por MRSA (SIEVERT et al., 2013).

1.3 Colonização pelo MRSA e o risco de infecção

O *S. aureus* é tanto um organismo comensal quanto um patógeno. A região anterior das narinas é considerada o principal local de colonização deste microrganismo. Aproximadamente 20% das pessoas apresentam colonização nasal persistente por *S. aureus*, e cerca de 30% apresentam colonização intermitente.

Outros sítios corporais podem ser colonizados pelo MRSA tais como axilas, região inguinal, região perineal e perianal e trato gastrintestinal (GORDON et al., 2008).

Alguns fatores já são reconhecidos como associados à colonização pelo MRSA. Entre estes incluem: exposição prévia aos antimicrobianos, internação prolongada, cirurgia, admissão em unidade de terapia intensiva, residência em casas de recuperação (ou repouso), estar alocado próximo a um paciente colonizado ou infectado por MRSA (QUE et al., 2010).

Sabe se, que a colonização é um importante fator na patogênese das infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, sendo claramente reconhecido, o aumento do risco de infecção subsequente à colonização (WERTHEIM et al., 2005).

Nos indivíduos saudáveis, que eventualmente podem estar colonizados pelo *S. aureus* raramente são acometidos por doença causada por esta bactéria. No entanto na população de doentes e indivíduos imunocomprometidos, a colonização eleva o risco dessas infecções (AMMERLAAN et al., 2011). A estimativa de risco de infecção em portadores nasais de *S. aureus* é de 2 a 12 vezes maior comparado a aqueles não colonizados (SIMOR, 2011; BODE et al., 2010).

A colonização serve como um reservatório destas bactérias. A partir deste elas podem invadir o hospedeiro, principalmente quando as defesas destes são violadas, quer seja pelo simples ato de se barbear, ou por aspiração de secreções das vias aéreas, inserção de cateteres vasculares ou cirurgia (GORDON et al., 2008). Em um estudo avaliando os episódios de infecção de corrente sanguínea por *S. aureus*, os isolados em hemocultura foram idênticos aos isolados nasais em aproximadamente 82% dos pacientes (VON EIFF et al., 2001).

Dentro do ambiente de assistência à saúde, a colonização por MRSA assume particular importância, uma vez que os pacientes colonizados e/ou infectados representam um dos principais reservatórios de MRSA nestes locais (QUE et al., 2010). Além disso, sabe se que pacientes colonizados por MRSA são substancialmente de maior risco para infecções clinicas quando comparados aos pacientes colonizados por *S. aureus* sensível à meticilina (SAFDAR et al., 2008).

1.4 Medidas preventivas e para o controle da disseminação do MRSA

Segundo Harbarth, a disseminação clonal de MRSA é facilitada pela transmissão cruzada por meio das mãos dos profissionais de assistência à saúde (PAS), e exacerbada pela pressão seletiva exercida pelos tratamentos com antimicrobianos de amplo espectro (HARBARTH, 2006)

Para o controle da disseminação de MRSA dentro de uma unidade de saúde recomenda se a combinação de medidas efetivas para a interrupção do ciclo de transmissão. Neste contexto, deve incluir um conjunto de medidas, tais como: suporte administrativo para evitar superlotação do serviço e falta de profissionais nas unidades de saúde, uso criterioso de antimicrobianos, vigilância rotineira e aprimorada para identificar rapidamente os portadores, adoção de precauções padrão e de contato para interromper a transmissão, medidas ambientais, educacionais, e descolonização para eliminação de reservatórios (QUE et al., 2010).

Cruz e cols (2011) relataram a experiência da Noruega com planejamento e implementação de medidas de prevenção e controle de MRSA, com adoção de rigorosas medidas de vigilância epidemiológica. Destacaram as boas condições de trabalho, acesso aos equipamentos de proteção de boa qualidade, recursos humanos adequado, e também a disponibilidade infra estrutura física para o isolamento, caracterizada por quartos individuais com banheiro privativo, pressão negativa e as condições ideais para a higienização das mãos. Além disso, a disponibilidade desinfecção térmica para utensílios de higiene dentro do banheiro privativo, e condições adequadas para a remoção de materiais contaminados (CRUZ et al., 2011).

Ainda, propondo estratégias para o controle da disseminação do MRSA no ambiente hospitalar, Harbarth sugere uma abordagem padronizada em quatro direções: 1. identificação e instituição das precauções de contato para os pacientes colonizados por MRSA de maneira rápida e eficiente para reduzir as chances de disseminação; 2. redução dos portadores de MRSA por meio de tratamento tópico do sítio de colonização e banhos com agentes antissépticos, além de limpeza e desinfecção adequada do meio ambiente para reduzir os reservatórios; 3. incentivo

às práticas de higienização das mãos e adesão às precauções padrão para reduzir as transmissão; e por último, reduzir o uso de antimicrobianos desnecessariamente prescritos, por meio da restrição de uso e educação dos prescritores, reduzindo a pressão de seleção e portanto, a ocorrência de novos colonizados ou portadores (HARBARTH, 2006)

A redução dos portadores de MRSA por meio da descolonização é uma medida importante para o controle da disseminação deste microrganismo (HARBARTH, 2006; QUE et al., 2010; SIMOR, 2011). Além disso, pode servir à dois propósitos: primeiro, prevenção de infecção, e segundo, prevenção da transmissão.

1.5 Descolonização de MRSA

Muitos pesquisadores têm utilizado vários agentes e vários métodos na tentativa de reduzir a colonização por *S. aureus*. Infelizmente, muitos destes agentes são ineficazes, ou promovem a descolonização por curtos períodos de tempo, ou são associados com efeitos adversos ou desenvolvimento de resistência (SIMOR, 2011).

O regime ideal de terapia para descolonização de MRSA ainda não foi determinado (CALFEE et al., 2008; CALFEE et al., 2014). Para os pacientes colonizados, três regimes são possíveis: 1) uso de antibióticos sistêmicos; 2) uso de antibióticos locais ou agentes antissépticos; 3) interferência bacteriana. Os resultados com a utilização de antibióticos sistêmicos, como rifampicina, doxiciclina, minociclina, sulfametoxazol-trimetoprim, vancomicina, entre outros foram pouco animadores devido à emergência de resistência, e significativas taxas de falha terapêutica (QUE et al., 2010; SIMOR, 2011). Estudos com interferência bacteriana são pouco aplicados à prática clínica diária.

Alguns estudos, apresentam esquemas, por vezes complexos, para realização da terapia de descolonização, incluindo aplicações de mupirocina em região nasal, banhos com solução degermante com clorexidina, spray de clorexidina

para uso oral, óvulos de PVP-I ou hexedina para uso vaginal, uso de antimicrobianos administrados por via oral para tentativa de descolonização do trato urinário ou gastrintestinal, xampu com clorexidina a 4%, troca de roupa de cama diariamente e de toalhas a cada banho (BUEHLMANN et al., 2008; GILPIN et al., 2010).

A aplicação de mupirocina (2%) na região anterior das narinas tem sido considerada altamente eficaz na eliminação de *Staphylococcus aureus* tanto em portadores saudáveis quanto em portadores de grupo de risco (QUE et al., 2010).

Atualmente, na maioria das vezes, tanto em estudos investigando estratégias de descolonização de MRSA, quanto na prática clínica, tem se utilizado mupirocina a 2%, em creme, administrada via nasal duas a três vezes ao dia, associada ou não ao banho com solução degermante com clorexidina.

Em 2008, a Sociedade Americana de Epidemiologia em Saúde (SHEA, sigla da expressão em inglês "*Society for Healthcare Epidemiology of America*") em seu documento “Compêndio de Estratégias para a Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Hospitais de Cuidados Agudos, publicado no mesmo ano, sugeria como terapia de descolonização para MRSA, a aplicação intranasal de mupirocina a 2% duas vezes ao dia por 5 dias associada ao banho diário com o uso de clorexidina por 7 dias (CALFEE et al., 2008).

Em 2014, a SHEA, em parceria com Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, sigla da expressão em inglês "*Infectious Diseases Society of America*"), publicou um novo documento, denominado Estratégias para prevenir a transmissão e infecção por MRSA em hospitais de cuidados agudos, atualizando as recomendação do primeiro documento, publicado em 2008. Em suas recomendações relacionadas a terapia de descolonização para MRSA, a sugestão para a realização da terapia de descolonização para MRSA, continua sendo a mesma de 2008, com a utilização de mupirocina e clorexidina (CALFEE et al., 2014).

1.5.1 Mupirocina

Mupirocina é um antibiótico tópico, com amplo espectro de ação contra bactérias Gram-positivas, incluindo o MRSA. É bem tolerado, quando usado na formulação adequada para mucosas, e quando aplicado duas vezes por dia por até cinco dias (QUE et al., 2010).

Este antimicrobiano se liga a enzima Isoleucil-tRNA sintetase, inibindo a ação desta, que seria de promover a junção das moléculas de isoleucina nas cadeias proteicas da parede celular bacteriana (MORTON et al., 1995). Por inibição desta junção, a formação da parede celular bacteriana fica comprometida, fazendo da mupirocina um antimicrobiano bactericida.

A mupirocina tem sido amplamente utilizada para descolonização nasal de MRSA e também em controles de surtos causados por este mesmo agente (KLUYTMANS; VAN BELKUM; VERBRUGH, 1997; HARBARTH, 2006; FRITZ et al., 2013; CALFEE et al., 2014).

No entanto, resistência a este antibiótico tem sido descrita em hospitais que fazem uso regular desta prática (SIMOR et al., 2007; CHOUDHURY; KRISHNAN; ANG, 2012; HETEM; BONTEN, 2013).

Já se demonstrou que a resistência é facilmente transferível entre espécies de *S. aureus* e exibe relação com o uso prolongado da mupirocina em locais onde o MRSA é endêmico (MOURA et al., 2010).

Em apenas cinco anos de vigilância, foi observado um aumento na resistência de 1,6% para 7,0% em hospitais canadenses (SESSO et al., 1998).

Moura e cols. avaliando a resistência à mupirocina em cepas de *S. aureus*, na instituição em que foi realizado esse estudo, encontraram uma elevada taxa de resistência à mupirocina, cerca de 19%. No entanto, quando analisadas apenas as cepas de MRSA, a taxa de resistência chegou a 70,8%, fato também observado em outras instituições (MOURA et al., 2010). Está bem documentado que a emergência de resistência à este antibiótico compromete a efetividade em erradicar MRSA das narinas de pacientes colonizados (CHOUDHURY et al., 2012).

A resistência do *S. aureus* à mupirocina pode ser dividida em dois tipos: resistência de baixo nível, apresentando concentração inibitória mínima (MIC, sigla da expressão em inglês "*minimum inhibitory concentration*") variando entre 8 e 256

µg/mL; resistência de alto nível, apresentando MIC ≥ 512 µg/mL (NUNES et al., 1999; CLSI, 2012).

A resistência de baixo nível resulta de uma alteração no gene *ile-S* da Isoleucil-tRNA sintetase, sendo esta mutação tipicamente estável e não transferível. Normalmente, esta mutação não é clinicamente relevante, uma vez que a mupirocina ainda consegue agir na presença desta mutação. Já a resistência de alto nível, é resultado de uma nova Isoleucil-RNA sintetase, que não sofre inibição da mupirocina, codificada pelo gene *mupA,*. Este gene é carregado por plasmídios, o que facilita a propagação deste tipo de resistência (MORTON, 1995; PATEL; GORWITZ; JERNIGAN, 2009).

Shuenck e colaboradores observaram, que dentre os 18,2% de 203 isolados de *S. aureus* resistentes à mupirocina, 17 (8,4%) apresentaram resistência de baixo nível, enquanto que 20 (9,8%) apresentaram resistência de alto nível, demonstrando a presença dos dois mecanismos de resistência em uma mesma localidade (SHUENCK et al., 2004).

Além disso, sabe-se que os plasmídios podem transportar tanto os genes de resistência à mupirocina, quanto de outros antimicrobianos, tais como, aminoglicosídeos, macrolídeos, entre outros. Dessa maneira, o uso de mupirocina poderia gerar resistência não somente a ela própria, mas também à outros antimicrobianos utilizados na prática clínica contra o MRSA (CADILLA et al., 2011; MCNEIL et al., 2011; PATEL; GORWITZ; JERNIGAN, 2009).

1.5.2 Clorexidina

O Gluconato de clorexidina é uma biguanida catiônica desenvolvida no Reino Unido na década de 50. Este antisséptico tem sido utilizado como uma medida para a prevenção de infecções e transmissão de microrganismos resistentes em ambientes de terapia intensiva há alguns anos (DERDE et al., 2012).

Pelo seu efeito bactericida, assim como suas propriedades de baixa toxicidade, fácil acesso, baixo custo e amplo espectro de ação, a clorexidina tem sido utilizada em protocolos de diversos campos da medicina e odontologia (BELLISSIMO-RODRIGUES, 2009)

A clorexidina é um agente rapidamente absorvido por *S. aureus* (McDONNELL; RUSSELL, 1999; LONGTIN et al., 2011). Em baixas concentrações, a clorexidina danifica a integridade da parede e da membrana celular, resultando em perda de componentes do meio intracelular. Em altas concentrações, provoca a coagulação dos componentes intracelulares (LEE et al, 2011; McDONNELL; RUSSELL, 1999).

A resistência à clorexidina é conferida pelo gene *qacA/B* contido em plasmídios. Esse gene codifica bombas de efluxo multidrogas, que retiram, ativamente, o antisséptico do meio intracelular (LEE et al, 2011; McDONNELL; RUSSELL, 1999). Dados relacionando à resistência de *S. aureus* à clorexidina ainda são limitados nos EUA (FRITZ et al., 2013)

A clorexidina tem sido muito utilizada em associação com a mupirocina para a terapia de descolonização de MRSA, uma vez que a taxa de erradicação de MRSA utilizando apenas a mupirocina foi apenas de 25% em um estudo clínico randomizado e controlado (SAI et al., 2015). Além disso, esse dado sugere uma ação marginal da mupirocina utilizada isoladamente para a efetiva descolonização de MRSA, considerando a presença de sítios extra nasais de colonização (SAI et al., 2015).

1.6 Sulfadiazina de Prata: uma alternativa?

A sulfadiazina de prata é um antimicrobiano tópico, da classe das sulfanilamidas, desenvolvido por Charles L. Fox Jr., da Universidade de Columbia, Estados Unidos, que foi introduzido na prática clínica em 1968 para prevenção e

tratamento de queimaduras (FOX, 1968; CARR; WLODKOWKI; ROSENKRANZ, 1973).

Por meio da associação de dois agentes antibacterianos já conhecidos e utilizados no tratamento de queimaduras, o nitrato de prata e sulfadiazina, criou se, assim, um composto extremamente efetivo contra infecções, sendo aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 1973 (RAGONHA et al., 2005).

Possui efeito bactericida devido à liberação do íon prata de sua composição, que interage irreversivelmente com o DNA bacteriano (ROSENKRANZ; CARR, 1972). Além disso, já foi evidenciado que *S. aureus* expostos à sulfadiazina de prata tornam se intumescidos, apresentando retrações na membrana citoplasmática e perda da distinção entre os planos divisão celular, danificando as estruturas externas da célula (COWARD; CARR; ROSENKRANZ, 1973).

É largamente utilizada atualmente, principalmente para tratamento de infecções em pacientes queimados e feridas infectadas, apresentando ação sobre bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Quando aplicada nos tecidos, é bem tolerada, segura, não apresentando efeito tóxico, devido à pouca absorção da prata (GRACIA, 2001; MARONE et al, 1998; TAVARES, 2007).

As possíveis reações adversas da sulfadiazina de prata são raras. Pode ocorrer reações de hipersensibilidade à sulfa ou a algum componente da formulação. E, mais raramente, leucopenia transitória, com normalização razoavelmente rápida, mesmo em vigência da manutenção da terapia (TAVARES, 2007).

Schuenck e colaboradores, observaram uma ação anti-estafilococica, incluindo isolados de MRSA, pela sulfadiazina de prata numa concentração muito menor (64µg/mL) do que aquelas observadas nas apresentações utilizadas comercialmente (10mg/g) (SHUENCK et al., 2004).

Considerando o fato da sulfadiazina de prata ter apresentado boa atividade contra MRSA *in vitro,* e ser um antimicrobiano seguro, amplamente estudado, de baixa toxicidade, Shuenck e colaboradores sugerem, à semelhança de outras substâncias propostas para descolonização nasal, que o uso da sulfadiazina de prata pode ser uma alternativa à mupirocina para terapia de descolonização de MRSA (SHUENCK et al., 2004).

2 Justificativa

Considerando a importância do MRSA como patógeno hospitalar e considerando as limitações das tecnologias atualmente disponíveis para o controle de sua ocorrência nesse ambiente, torna-se evidente a necessidade de avaliação de novas estratégias que possam promover uma contenção mais efetiva de sua disseminação intra-hospitalar, possibilitando uma assistência mais segura à população e uma economia de recursos financeiros à sociedade em geral.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Este estudo teve por objetivo avaliar a efetividade da aplicação intranasal de gel de sulfadiazina de prata a 1%, combinada com banho de clorexidina degermante 2%, para a descolonização nasal e corporal de pacientes hospitalizados portadores de MRSA.

3.2 Objetivos secundários

3.2.1 Avaliar a efetividade da aplicação intranasal de gel de sulfadiazina de prata a 1%, combinada com banho de clorexidina degermante 2%, para a prevenção de infecções hospitalares causadas por MRSA em pacientes hospitalizados e previamente portadores desse patógeno.

3.2.2 Avaliar a sensibilidade dos isolados de MRSA obtidos durante a realização do estudo às drogas: clorexidina, mupirocina e sulfadiazina de prata.

3.2.3 Caracterizar o perfil de sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA obtidos durante a realização do estudo aos vários antimicrobianos utilizados na prática clínica para o tratamento das infecções causadas por esse agente.

4 Materiais e Métodos

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo experimental randomizado, duplo cego, controlado com placebo.

4.2 Local do estudo

O local do estudo é o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP). Um hospital público, considerado referência na assistência à saúde em nível terciário para uma população de aproximadamente 3 milhões de habitantes vivendo ao redor de Ribeirão Preto, composto de duas unidades: Unidade de Emergência e Unidade Campus. A Unidade Campus é composta por 713 leitos ativos, distribuídos entre 29 especialidades médicas e 6 unidades de terapia intensiva focadas na assistência em neonatologia, pediatria geral, cardiologia clínica, cirurgia torácica, neurocirurgia e cuidado geral de adultos.

A instituição conta com uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) constituída por vários profissionais envolvidos na assistência direta ou indireta aos pacientes atendidos. A parte executiva da CCIH, também denominada Serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH), por meio do seu programa de controle de infecção hospitalar (PCIH) avalia os eventos e condições que afetam o risco de ocorrência das IRAS, executa, de forma oportuna, ações de prevenção e controle de IRAS, em cada fase do atendimento aos pacientes, seja em regime ambulatorial ou de internação. Além disso, promove ações visando a proteção dos profissionais de assistência à saúde (PAS) e visitantes.

O HC FMRP-USP possui laboratório de microbiologia próprio, com um processamento mensal de aproximadamente 3000 amostras clínicas para bactérias aeróbias e anaeróbias, oriundas de pacientes internados ou em regime ambulatorial.

O hospital disponibiliza em seu sistema de informação, acessível por meio de qualquer computador, disponível nas diversas áreas, um manual contendo instruções específicas para a coleta e manejo dos espécimes para realização de cultura com o objetivo de uniformizar a metodologia.

4.3 População de estudo

Foram considerados potencialmente elegíveis para este estudo todos os pacientes internados no HC FMRP-USP que apresentarem isolamento de MRSA em material biológico (ex.: sangue, urina, secreção respiratória, etc...) encaminhado espontaneamente ao laboratório de microbiologia da instituição por solicitação direta dos médicos assistentes ou por solicitação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar local.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes internados no HC FMRP-USP com idade acima de 18 anos que apresentarem isolamento de MRSA em cultura de *swab* da região anterior das narinas.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão do estudo os pacientes com as seguintes condições clínicas ou comorbidades:

1. portadores de fibrose cística,
2. portadores de osteomielite crônica,
3. portadores de infecção relacionada à corpo estranho, tais como prótese ortopédica, em que não é possível a retirada do mesmo,
4. pacientes com histórico de alergia à sulfadiazina de prata ou clorexidina,
5. pacientes com extensas lesões de pele,
6. pacientes com gestação tópica com feto vivo.

4.4 Tamanho da amostra

Considerando que probabilidade de descolonização para MRSA após o uso de clorexidina isoladamente seja de 18% (HARBARTH et al., 1999) e a expectativa de descolonização com a aplicação intranasal de sulfadiazina de prata a 1% associado ao banho com clorexidina degermante a 2% seja de pelo menos 50% (FERREIRA et al., 2013) dos pacientes colonizados, estimou-se a necessidade de incluir 40 pacientes em cada grupo, tendo um nível de significância (α) de 5% e um poder do teste (1-β) de 80%.

4.5 Obtenção da Sulfadiazina de Prata a 1%

A produção da sulfadiazina de prata a 1% na forma de creme-gel foi realizada por um farmacêutico industrial experiente dentro das instalações da farmácia industrial do HCFMRP. Para a obtenção do produto, foi adicionado 1 grama do sal da sulfadiazina de prata em 100 gramas de uma emulsão composta por mistura de água e Sepigel™. O Sepigel™ é um polímero do tipo *Hydro Swelling Droplet*

composto de poliacrilamida, isoparafina C13-14 e Lauril-7, que quando adicionado água ao produto, ocorre o intumescimento deste polímero, formando, instantaneamente, uma rede polimérica que irá promover o espessamento e a estabilização da solução produzindo a emulsão. Este composto é estável a uma ampla gama de princípios ativos, com óxido de zinco, de titânio, ferro, talco, entre outros. Além disso apresenta resistência às variações de temperatura e à agitação. As emulsões formadas com Sepigel™ têm uma textura delicada, leve, agradável ao toque, penetrando rapidamente na pele, no entanto sem deixar a pele pegajosa ou oleosa.

Para a produção do placebo da sulfadiazina de prata, foi utilizado apenas a emulsão em forma de creme-gel de Sepigel™ sem acrescentar qualquer substância.

Ambas formulações das emulsões fabricadas para o projeto foram produzidas pela Divisão de Farmácia Industrial do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP, respeitando as normas e protocolos para manipulação de produtos farmacêuticos.

Para facilitar a aplicação intranasal do gel contendo sulfadiazina de prata a 1% ou placebo, estas formulações foram acondicionadas em um frasco de vidro estéril acoplado a uma tampa tipo "Spray nasal" adaptada para aplicação de substancias líquidas ou semi-líquidas em região nasal (Figura 1).

Figura 1. Frasco com o "medicamento" identificado pelo código (nº17) e o aplicador nasal.

Os frascos eram exatamente idênticos, com rótulo, coloração, viscosidade, odor, peso apresentando o mesmo aspecto, assegurando o desconhecimento de seu conteúdo à equipe de pesquisa e pacientes envolvidos, garantindo o caráter duplo cego do estudo.

Após a produção da sulfadiazina de prata a 1% e do placebo, realizou-se um teste de sensibilidade com uma amostra de cada um destes compostos, objetivando demonstrar a ausência de efeito antimicrobiano do placebo sobre o MRSA, e atividade antimicrobiana da sulfadiazina de prata sobre o MRSA. Em duas placas contendo Agar Mueller-Hinton, foram semeadas cepas de MRSA, cepa ATCC 29213. Na primeira placa foram colocadas quantidades crescentes, que variaram de 50µL até 300µL de do composto identificado com placebo, não observando qualquer inibição de crescimento do MRSA, demonstrando que o placebo não contem nenhum componente que iniba o crescimento do MRSA (Figura 2). Na segunda placa, aplicou se o mesmo método, porém utilizando a sulfadiazina de prata a 1%, observando de forma bastante clara a formação do halo de inibição do crescimento do MRSA ao redor dos poços contendo a sulfadiazina, demonstrando, pelo menos in vitro, a atividade anti-MRSA da sulfadiazina de prata a 1% (figura 3).

Figura 2. Placa com cultivo de MRSA e "poços" contendo volumes crescentes (50 a 300µL) do placebo, não apresentando halo de inibição do crescimento de MRSA.

Figura 3. Placa com cultivo de MRSA e "poços" contendo volumes crescentes (50 a 300µL) do sulfadiazina de prata a 1%, apresentando halo de inibição do crescimento de MRSA.

4.6 Obtenção da Clorexidina

A clorexidina destinada à utilização para os banhos diários durante os cinco dias de aplicação da terapia de descolonização foi obtida por meio da aquisição, por via comercial, de almotolias contendo 100 mL de Solução de Digliconato de Clorexidina 2% com tensoativos (RIOHEX 2%®). Esta apresentação está indicada como antisséptico tópico e antissepsia da pele, principalmente no pré-operatório.

Figura 4. Frasco com solução degermante com clorexidina a 2% utilizado no banho dos participantes do estudo.

4.7 Obtenção dos dados

4.7.1 Protocolo de descolonização do MRSA

A busca pelos pacientes candidatos à pesquisa foi realizada através do sistema informatizado de resultados de culturas positivas disponibilizado pelo Laboratório de Microbiologia para a CCIH do HC FMRP-USP

Os pacientes incluídos no estudo sofreram coleta de material, por meio da aplicação de swabs estéreis em três sítios corporais, sendo estes: a região anterior das narinas, as regiões axilares, e a região perineal (primeiro trio de swabs). Estas

amostras foram analisadas para confirmar a colonização por MRSA nestes sítios corporais**.**

Para a coleta de material foram utilizados swabs de algodão estéreis, com haste flexível, com meio de transporte Stuart também em tubo estéril. Estes foram umedecidos em solução fisiológica estéril, e após introduzidos aproximadamente 1 a 2cm na região anterior de ambas narinas, realizando movimento rotacional e assegurando contato do algodão da haste com a superfície das narinas durante a coleta. A coleta de material de ambas regiões axilares e da região perineal seguiu a mesma metodologia aplicada à coleta da região nasal, com a exceção de que nessas áreas o contato do swab era diretamente com a pele dessas áreas, não envolvendo introdução da haste em qualquer orifício. Imediatamente após a coleta do material, os swabs eram encaminhados ao Laboratório de Microbiologia do HCFMRP para serem processados por um microbiologista, associado à pesquisa.

Após a coleta do primeiro trio de swabs os pacientes foram aleatoriamente randomizados para receber a terapia de descolonização com aplicação intranasal de sulfadiazina de prata 1% duas vezes por dia, e banho diário com clorexidina degermante a 2% durante 5 dias ou aplicação de placebo intranasal duas vezes por dia e banho diário com clorexidina a 2% também por 5 dias.

A lista de randomização foi criada, de forma sigilosa, por um software por um membro do projeto, que não fazia parte da inclusão de pacientes ou da coleta de dados. Por meio desta lista, o farmacêutico responsável pela confecção dos frascos de sulfadiazina de prata a 1% e do placebo, codificou os frascos que seriam utilizados para a aplicação intranasal. O farmacêutico não estava envolvido na alocação dos pacientes ou qualquer outra etapa da pesquisa.

Nos rótulos dos frascos, havia a informação do nome da pesquisa, da data de fabricação e de validade, e além disso, apenas o número do tratamento, sendo que a codificação dos números de placebo e sulfadiazina de prata foi entregue, em envelope fosco, lacrado pelo farmacêutico, ao orientador que, apenas ao término da alocação de todos os pacientes, abriu o envelope e tomou conhecimento da referida codificação.

Os pacientes foram incluídos seguindo exatamente a sequência numérica crescente do número 1 ao número 100.

A administração da terapia de descolonização bem como a coleta dos swabs posteriores a terapia de descolonização foi realizada pela equipe de enfermagem da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HC FMRP-USP. Esta unidade faz parte da Rede Nacional de Pesquisas Clínicas (RNPC), participando de estudos cooperativos nacionais patrocinados pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Sua missão é fornecer suporte para que pesquisas em seres humanos realizados no âmbito do HCFMRP estejam em conformidade com as normas nacionais e internacionais de Boas Práticas em Pesquisa Clínica.

Durante o seguimento, os pacientes foram submetidos a uma segunda coleta de swabs (segundo trio de swabs) das mesmas regiões onde foram coletados os primeiros swabs. Este segundo trio de swabs foi coletado dentro das primeiras 24 a 72 horas após o término da terapia descolonização. Após uma semana do término da terapia de descolonização, caso os pacientes permanecessem internados eram submetidos a uma terceira coleta de swabs das mesmas regiões (terceiro trio de swabs), se o paciente já não estivesse internado, essa coleta não era realizada.

A utilização da solução de digluconato de clorexidina a 2% para o banho dos participantes da pesquisa servirá ao propósito de reduzir a colonização cutânea destes pacientes e não trará interferências na descolonização nasal, uma vez que seu uso não é recomendado para face e couro cabeludo devido a possível toxicidade ocular e otológica.

Todos os indivíduos participantes do estudo foram incluídos mediante os esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, realizado pelo pesquisador responsável, e a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) junto ao indivíduo participante ou seu responsável (apêndice A).

Todos os pacientes incluídos no estudo foram monitorados quanto aos possíveis efeitos adversos, tanto durante a utilização da terapia de descolonização com a sulfadiazina ou placebo, assim como após o término da utilização das terapias por um período de duas semanas. Detectando-se qualquer reação adversa nestes indivíduos, a utilização da terapia foi avaliada, e seu uso interrompido imediatamente caso fosse necessário, seja ela a sulfadiazina ou o placebo. Ao paciente com reação adversa foi garantida a avaliação médica e o tratamento adequado caso necessário. Independente da terapia de descolonização recebida pelo paciente incluído no estudo, todos os pacientes com diagnóstico de infecção

pelo MRSA receberam o tratamento adequado, com a utilização de antimicrobianos sistêmicos e procedimentos cirúrgicos, caso necessário.

O pesquisador principal rastreou e incluiu os pacientes elegíveis, conforme método já descrito acima. Também foi responsável pela prescrição inicial da terapia de descolonização, comunicação com UPC da inclusão de novo participante da pesquisa, preenchimento das fichas clínicas, assim como de, acompanhar o desfecho dos pacientes incluídos e tabular os dados coletados em um banco do programa Excel. A equipe do SCIH do HCFMRP participou ativamente da busca pelos pacientes elegíveis.

4.7.2 Avaliação dos Desfechos associados à terapia de descolonização

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de swab nasal negativo para MRSA colhido imediatamente após o término da aplicação do protocolo de descolonização. Os desfechos secundários avaliados foram a ocorrência de swab axilar e inguinal negativo para MRSA, também colhidos imediatamente após o término da aplicação do protocolo de descolonização, a ocorrência de episódios de infecção relacionada à assistência à saúde causadas por MRSA durante e após o término da descolonização, e o tempo de internação hospitalar após a inclusão no estudo.

4.7.3 Obtenção e processamento de amostras biológicas para cultura

As amostras de swab nasal, axilar e perineal encaminhadas para detecção de MRSA (triagem com manitol) foram semeadas em placas de Agar sal manitol, e após incubadas a 35ºC por 48 horas. Após o período de incubação, cada placa foi cuidadosamente analisada sob luz transmitida, sendo que a presença de uma ou

mais colônias grandes rodeadas por uma zona amarela indicava presença de *Staphylococcus* aureus.

Para toda cepa isolada no triagem de manitol foi realizada provas bioquímicas utilizando a cartão GP TEST KIT VTK 2 de Identificação de Gram-Positivos VITEK-2® usado com o sistema VITEK® 2 (Biomerieux) para a confirmação taxonômica dos microrganismos sugestivos de *Staphylococcus aureus*, e teste de sensibilidade à oxacilina com o cartão AST P612 no sistema VITEK® 2 (Biomerieux) para confirmação dos isolados caracterizados como MRSA.

Todas os isolados de MRSA foram armazenados em TSB + 20% de glicerol a -70ºC para possíveis análises futuras genotípicas e fenotípicas.

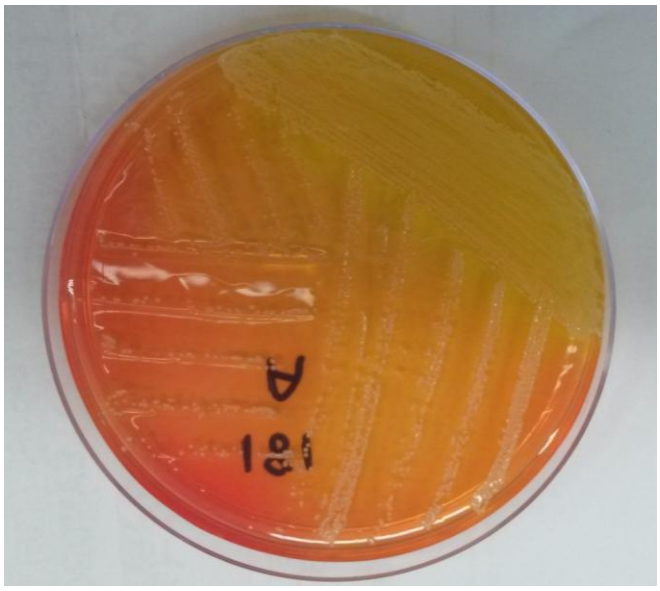


Figura 5. Placa com meio de cultura Agar sal manitol utilizada para triagem de *Staphylococcus aureus.*

4.7.4 Revisão de prontuários médicos

Para a coleta dos dados clínicos uma ficha clínica, demonstrada no apêndice B, foi elaborada como instrumento, especificando as variáveis de interesse para posterior análise dos dados e desfechos observados. Nesta ficha, há dados

referentes ao perfil epidemiológico dos pacientes incluídos, as variáveis consideradas relevantes para possível interferência na efetividade da terapia, variáveis associadas ao desenvolvimento de IRAS e aos desfechos. Para auxiliar no correto preenchimento da ficha clínica durante a internação foi realizada revisão do prontuário médico em busca dos dados clínicos, dos resultados laboratoriais e radiológicos, bem como prescrições de antimicrobianos que comprovassem a ocorrência das infecções causadas pelo MRSA.

Para a investigação da ocorrência de IRAS causadas pelo MRSA após a terapia de descolonização, foi utilizado o sistema de notificações de IRAS do SCIH/CCIH. Essa prática é caracterizada como um método de vigilância ativa e contínua na detecção de IRAS nos pacientes atendidos no hospital, e já é estabelecida há vários anos na instituição.

4.7.5 Realização de testes de sensibilidade

Junto com o cartão GP TEST KIT VTK 2 para identificação de Gram positivos no sistema VITEK® 2 também foi utilizado o cartão AST P612 para realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos para bactérias Gram positivas pelo mesmo sistema, através de metodologia de teste automatizada baseada na técnica da MIC descrita por MacLowry e Marsh (1968) e Gerlach (1974).

Além disso, todas os isolados foram submetidos à testes de sensibilidade com clorexidina e sulfadiazina de prata, utilizando o método de microdiluição em caldo. A interpretação dos testes de sensibilidade, realizado pelo sistema automatizado ou visualmente pelo microbiologista, foi baseada nas normas vigentes do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Para a realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana às drogas: sulfadiazina de prata e clorexidina, seguiu se as recomendações do protocolo M7-A6 do CLSI, que orienta sobre o método de microdiluição em caldo. O meio de cultura utilizado foi Mueller-Hinton. As amostras de clorexidina e do sal da sulfadiazina de prata, com 99,99% de pureza, obtidas da empresa SIGMA FARMA® foram

conservados sob refrigeração e ao abrigo da luz até o momento do uso. Para diluição do sal da sulfadiazina de prata utilizou-se a solução de hidróxido de amônia a 0,012 molar, e a diluição da clorexidina foi realizada com água destilada. Em cada unidade (poço) da placa de microdiluição foram adicionados 5 µl da solução com a bactéria (isolado obtido durante a realização da pesquisa) mais 100 µl do meio de cultura Mueller-Hinton e mais 50µl da droga a ser testada, em concentrações variadas, definidas de acordo com o fator de diluição da droga multiplicado pela concentração desejada da droga para aquele poço. O valor do fator de diluição foi obtido pela divisão do volume total da unidade (155µl) pelo volume da droga usado em cada unidade da placa (50µ), sendo este valor igual a 3,1.

Os valores das concentrações finais da sulfadiazina de prata utilizadas para a avaliação da MIC foram: 0,12, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 16,0, 32,0 e 64,0 µg/mL. Os valores das concentrações finais da clorexidina utilizadas para a avaliação da MIC foram: 0,015, 0,030, 0,06, 0,12, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0 e 8,0 µg/mL. Os inóculos foram preparados a partir de colônias de MRSA com crescimento de 24 h. A solução de inóculo foi realizada conforme a escala de Mc Farland, obtendo uma turbidez correspondente a $1x10^6$ a $5x10^6$ UFC/mL. As placas de microdiluições foram incubadas a 37ºC por 24 h, para posterior determinação da MIC. O critério de leitura considerou que a MIC seria a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano.

4.8 Banco de dados

As informações colhidas foram tabuladas em um banco de dados do programa Excel® (Windows 2007) e analisadas do ponto de vista estatístico no programa STATA® (versão 6.0).

4.9 Análise estatística

Foram utilizados o teste do qui-quadrado, com a correção de Pearson, e o Teste exato de Fisher bicaudal para estudar a possível associação entre a terapia com sulfadiazina de prata e a descolonização do MRSA. Além disso, estes testes também foram utilizados para analisar as possíveis associações entre as variáveis categóricas demográficas, clínicas e microbiológicas e os desfechos avaliados. Já as variáveis contínuas tiveram sua associação com os desfechos, estudadas por meio da aplicação do Teste de Wilcoxon/Mann-Whitney.

Para avaliar a interferência de possíveis fatores de confusão na determinação do desfecho primário do estudo, foi confeccionado um modelo de regressão logística, tendo como variáveis independentes: sexo, idade, alocação no estudo, e uso de antimicrobiano anti-MRSA durante a terapia de descolonização.

4.10 Aspectos éticos

O projeto da pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP. Os pacientes incluídos no estudo, ou seus responsáveis legais, foram devidamente esclarecidos sobre a natureza e objetivos da pesquisa, seu caráter anônimo e implicações decorrentes de sua participação na mesma através de um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE), bem como de forma verbal pelos próprios pesquisadores. Foi colhida a assinatura do referido termo para inclusão no estudo.

O projeto foi encaminhado ao CEP do HCFMRP-USP e aprovado de acordo com o parecer consubstanciado do CEP número 418.102 em 08 de outubro de 2013 (Anexo A).

4.11 Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) nº do processo (2014/02637-9) e pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do HCFMRP-USP (FAEPA) nº processo 665/2014, duas organizações sem fins lucrativos.

4.12 Registro do estudo

O presente estudo clínico foi submetido ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, e está registrado como trial: RBR-6GS2JH. Avaliação do uso do antisséptico no nariz para descolonização da bactérias resistentes em ambiente hospitalar. O número universal do trial (UTN) registrado no Organização Mundial de Saúde (WHO) é U1111-1152-6021.

5 Resultados

5.1 Caracterização dos pacientes incluídos no estudo

5.1.1 Dos pacientes potencialmente elegíveis, excluídos e incluídos no estudo

Entre o período de 25/03/2014 a 01/10/2015 foram identificados 279 pacientes potencialmente elegíveis. Destes, 156 (55,9%) pacientes apresentavam critérios de exclusão, 79 (28,3%) pacientes receberam alta hospitalar ou morreram antes de serem admitidos no estudo e 44 (15,8%) pacientes foram incluídos no protocolo do estudo, sendo 22 pacientes no grupo controle, denominado Grupo Placebo, e 22 pacientes no grupo experimental, denominado Grupo Sulfadiazina de prata.

Dentre os 156 pacientes excluídos devido a presença dos critérios de exclusão, 66 (42,3%) apresentavam cultura de swab nasal negativo, 52 (33,3%) tinham idade inferior a 18 anos na época da realização do estudo, 15 (9,6%) apresentavam diagnóstico de osteomielite crônica, 03 (1,9%) apresentavam diagnóstico de fibrose cística, 08 (5,1%) apresentavam diagnóstico de infecção associada à corpo estranho sem a retirada do mesmo, 06 (3,9%) apresentavam histórico de alergia ou contra indicação à clorexidina ou sulfadiazina, e 06 (3,9%) não assinaram o TCLE não permitindo, portanto, a realização da terapia de descolonização.

Dentre os 79 pacientes que receberam alta hospitalar ou faleceram antes da admissão no estudo, 56 (70,9%) receberam alta hospitalar antes da admissão no estudo e 23 (29,1%) faleceram antes da admissão no estudo.

Dentre os 44 pacientes incluídos no estudo, 22 (50%) foram alocados de forma randômica em cada um dos grupos, sendo estes: o Grupo Placebo, e o Grupo Sulfadiazina de prata.

Após a admissão no estudo, os pacientes foram submetidos a terapia de descolonização em seus respectivos grupos. Dos 22 pacientes incluídos no grupo Placebo, apenas 16 concluíram a terapia de descolonização. Entre os 06 pacientes que não concluíram a terapia de descolonização, 04 receberam alta hospitalar e 02

faleceram antes do término do protocolo. Já no grupo Sulfadiazina, dos 22 pacientes iniciais, 20 concluíram o protocolo. Dois pacientes evoluíram para óbito durante o curso da terapia, não completando portanto o protocolo de descolonização.

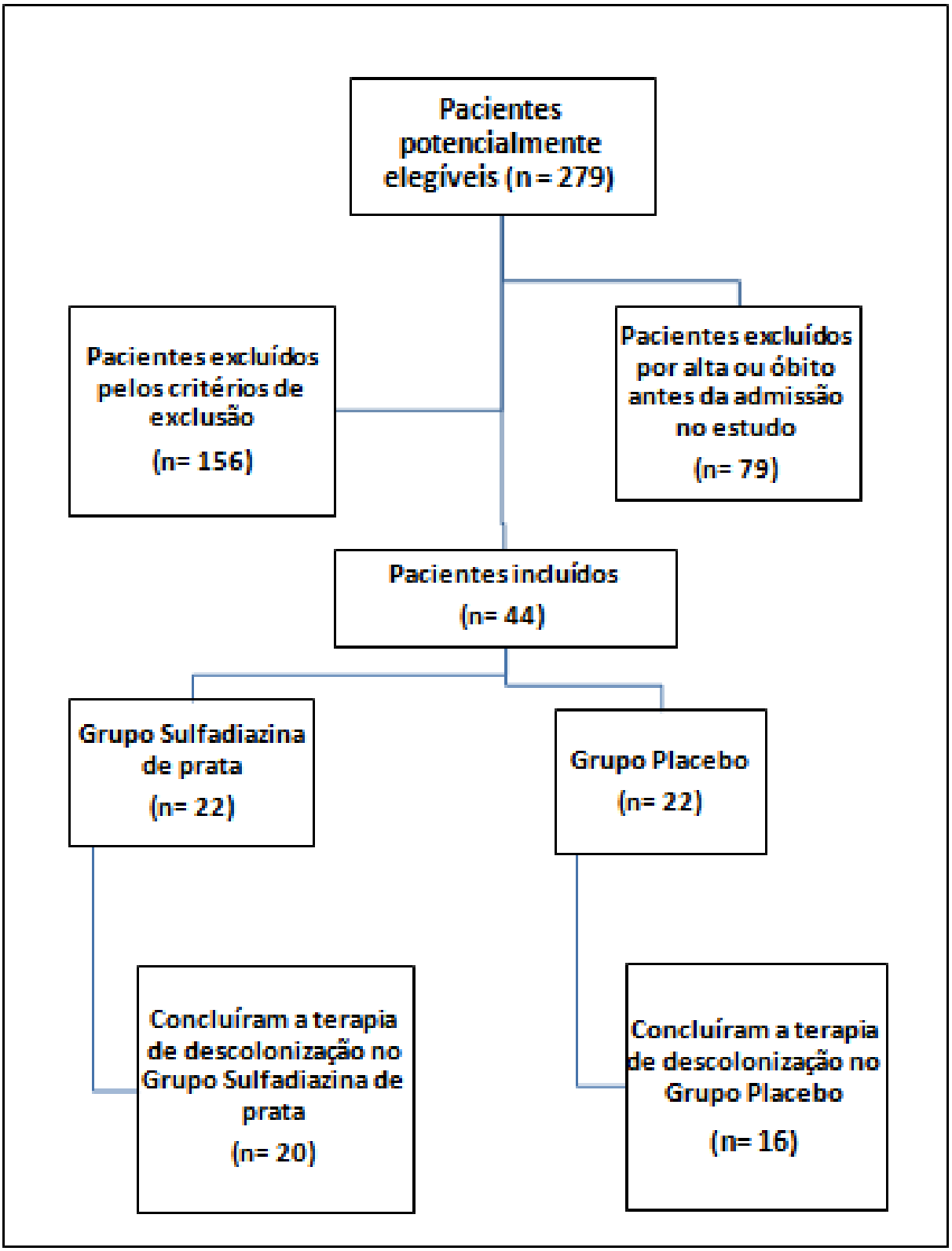


Figura 06. Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo clínico de descolonização de MRSA

5.1.2 Das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo

Em relação as variáveis clínicas e demográficas, observou-se que a mediana de idade entre os dois grupos foi bastante semelhante, sendo de 57 e 57,5 anos respectivamente nos grupo Placebo e Sulfadiazina de prata. Em relação ao sexo, o grupo Sulfadiazina de prata apresentou maior prevalência do sexo masculino (77,30%), enquanto que no grupo Placebo, a distribuição foi igual (50,00%). A mediana do tempo de internação foi ligeiramente maior no grupo Placebo, com 23,5 dias, versus 20 dias. A presença de infecção associada ao MRSA no momento da admissão ao estudo, foi mais prevalente no grupo Placebo (72,80%) dos pacientes, enquanto no grupo Sulfadiazina de prata estava presente em 50% dos pacientes (Tabela1).

Tabela 1. Características clínicas basais dos pacientes à admissão no estudo.

Variável	**Grupo Placebo (n= 22)**		**Grupo Sulfadiazina de prata (n=22)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
Sexo masculino	**11**	**50,00**	**17**	**77,30**
Idade (em anos) - (variação)*	**57**	**(32-89)**	**57,5**	**(19 - 76)**
Tempo de internação antes da inclusão (em dias) - (variação)*	**23,5**	**(7 -83)**	**20**	**(6 - 85)**
Presença de infecção por MRSA	**16**	**72,80**	**11**	**50,00**

*Os dados das variáveis contínuas (idade e tempo de internação) tratam-se de mediana e variação entre o menor e o maior valor para esta variável .

A tabela 2 mostra frequência das comorbidades presentes nos pacientes incluídos em ambos grupos. Infecção, hipertensão arterial sistêmica, neoplasia maligna, diabetes melittus, insuficiência renal e desnutrição foram as doenças mais frequentes em ambos grupos

Tabela 2. Características clinico patológicas identificadas nos pacientes à admissão no estudo.

Comorbidade	**Grupo Placebo (n= 22)**		**Grupo Sulfadiazina de prata (n=22)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
Infecções*	**17**	**77,27**	**11**	**50,00**
Hipertensão arterial sistêmica	**13**	**59,09**	**10**	**45,45**
Neoplasia maligna	**11**	**50,00**	**5**	**22,73**
Diabetes melittus	**8**	**36,40**	**8**	**36,40**
Insuficiência renal	**7**	**32,00**	**11**	**50,00**
Desnutrição	**5**	**22,73**	**7**	**31,82**
Obesidade	**4**	**18,18**	**2**	**9,09**
Doença cerebrovascular	**3**	**13,64**	**2**	**9,09**
Doença pulmonar obstrutiva crônica	**3**	**13,64**	**5**	**22,73**
Doença neuromuscular	**3**	**13,64**	**2**	**9,09**
Doença coronariana	**2**	**9,09**	**4**	**18,18**
Hepatopatia crônica	**1**	**4,55**	**5**	**22,73**
Síndrome do intestino curto	**0**	**0,00**	**1**	**4,55**
Doença autoimune	**0**	**0,00**	**2**	**9,09**
HIV com CD4 < 200 células/mL	**0**	**0,00**	**1**	**4,55**
Politrauma recente	**0**	**0,00**	**1**	**4,55**

Os sítios onde foi foram isolados os MRSA nos pacientes incluídos no estudo, antes de receberem a terapia de descolonização, estão apresentados no tabela 3.

Observamos uma diferença em relação aos locais mais frequentes de isolamento de MRSA entre os grupos, sendo mais frequente no grupo Placebo o isolamento em cultura de pele e partes moles, sangue e trato respiratório, e no grupo Sulfadiazina de prata, a região nasal (cultura de vigilância), trato respiratório e sangue. Não houve isolamento de MRSA em cultura de líquor ou líquido pleural durante o período do estudo. Em alguns pacientes houve isolamento de MRSA em mais de um sítio, como ex.: cultura de amostra respiratória e hemocultura.

Tabela 3. Sítio de isolamento do MRSA antes da admissão no protocolo de descolonização (n= 44 pacientes).

Sítio de Isolamento do MRSA	**Grupo Placebo (n= 22)**		**Grupo Sulfadiazina de prata (n= 22)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
Cultura de amostra de pele e partes moles	**9**	**40,91**	**3**	**13,64**
Hemocultura	**5**	**22,73**	**5**	**22,73**
Cultura de amostra do trato respiratório	**5**	**22,73**	**6**	**27,27**
Urocultura	**2**	**9,09**	**1**	**4,55**
Cultura de líquido peritoneal	**1**	**4,55**	**0**	**0,00**
Cultura de vigilância (swab nasal)	**1**	**4,55**	**9**	**40,91**
Cultura de cateter venoso central	**1**	**4,55**	**1**	**4,55**

A tabela 4 apresenta dos dados relativos ao isolamento concomitante de MRSA nos dois sítios investigados adicionalmente (região axilar ou perineal). É importante lembrar que todos os pacientes incluídos apresentavam cultura de swab nasal positivo. De forma geral, a frequência de isolamento concomitante nesses sítios foi baixa em ambos grupos. O número de pacientes com isolamento de MRSA nessas topografias foi, respectivamente 10 (45,45%) e 9 (40,91%) nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata.

Tabela 4. Número de pacientes com swab axilar ou perineal positivo para MRSA entre os pacientes incluídos no estudo.

Sítio de colonização	Grupo Placebo (n= 22)		Grupo Sulfadiazina de prata (n=22)	
	n	(%)	n	(%)
Swab de região axilar	**6**	**27,27**	**3**	**13,64**
Swab de região perineal	**4**	**18,18**	**6**	**27,27**
Total	**10**	**45,45**	**9**	**40,91**

Exposição à terapia antimicrobiana com ação anti-MRSA durante a terapia de descolonização (tabela 5), foi mais frequente nos pacientes do grupo Placebo. Neste grupo, 17 pacientes (77,27%) receberam algum antimicrobiano com ação anti-MRSA, sendo que destes, 13 (59,09%) fizeram uso de um glicopeptídeo. Já no grupo Sulfadiazina de prata, o uso de antimicrobiano anti-MRSA e de glicopeptídeo foi respectivamente de 12 (54,55%) e 9 (40,91%).

Tabela 5. Número de pacientes expostos à terapia antimicrobiana com ação anti-MRSA durante a terapia de descolonização

	Grupo Placebo (n= 22)		Grupo Sulfadiazina de prata (n=22)	
	n	(%)	n	(%)
Exposição à qualquer antimicrobiano com atividade contra MRSA	**17**	**77,27**	**12**	**54,55**
Glicopeptídeos	**13**	**59,09**	**9**	**40,91**
Quinolonas	**4**	**18,18**	**4**	**18,18**
Aminoglicosídeos	**2**	**9,09**	**1**	**4,55**
SMX-TMP*	**0**	**0,00**	**1**	**4,55**
Clindamicina	**1**	**4,55**	**0**	**0,00**

*SMX-TMP: Sulfametoxazol trimetoprim

Em relação à presença de dispositivo invasivo ou tratamento com corticosteroides ou terapia imunossupressora, destaca-se a utilização de sonda

nasoenteral em ambos grupos, com 59,09% e 68,18% dos pacientes dos grupos Placebo e Sulfadiazina. Além disso, a utilização de outros dispositivos invasivos, tais com drenos cirúrgicos, cateteres foi bastante prevalente em ambos grupos, com 63,64% e 72,73% nos respectivos grupos. Um terço do pacientes em ambos grupos estavam em uso de traqueostomia, cerca de 13% em ventilação mecânica e menos que vinte por cento dos pacientes estavam em uso de alguma terapia imunossupressora.

Tabela 6. Número de pacientes em uso de algum dispositivo invasivo ou em tratamento com terapia imunossupressora durante a terapia de descolonização

Variáveis	**Grupo Placebo (n= 22)**		**Grupo Sulfadiazina da prata (n=22)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**
Sonda nasoenteral	**13**	**59,09**	**15**	**68,18**
Cateter venoso central	**4**	**18,18**	**7**	**31,82**
Traqueostomia	**7**	**31,82**	**7**	**31,82**
Ventilação mecânica	**3**	**13,64**	**3**	**13,64**
Outros dispositivos invasivos*	**14**	**63,64**	**16**	**72,73**
Terapia com corticosteroides	**3**	**13,64**	**1**	**4,55**
Terapia com imunossupressor**	**1**	**4,55**	**1**	**4,55**

(*) Tais como dreno torácico, dreno abdominal, sonda nasogástrica, cateter de DVE. (**) Medicamentos utilizados em quimioterapia para tratamento de neoplasias malignas ou pulsoterapia para tratamento de doenças autoimune.

5.2 Das variáveis associadas à terapia de descolonização nos pacientes incluídos

A tabela 7 mostra a distribuição do número de pacientes em relação ao número de aplicações nasais que receberam durante a terapia de descolonização.

Observamos que 19 pacientes (86,37%) em cada grupo receberam pelo menos 9 aplicações nasais do medicamento.

Tabela 7. Número de aplicações intranasais realizadas de sulfadiazina de prata ou placebo durante a terapia de descolonização

Número de aplicações nasais	**Grupo Placebo (n= 22)**		**Grupo Sulfadiazina de prata (n=22)**		**Total (=44)**	
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
1	**2**	**9,09%**	**1**	**4,55%**	**3**	**6,82%**
6	**1**	**4,55%**	**0**	**0,00%**	**1**	**2,27%**
7	**0**	**0,00%**	**1**	**4,55%**	**1**	**2,27%**
8	**0**	**0,00%**	**1**	**4,55%**	**1**	**2,27%**
9	**1**	**4,55%**	**1**	**4,55%**	**2**	**4,55%**
10	**17**	**77,27%**	**17**	**77,27%**	**34**	**77,27%**
11	**1**	**4,55%**	**1**	**4,55%**	**2**	**4,55%**
Total	**22**	**100%**	**22**	**100%**	**44**	**100%**

5.3 Dos resultados associadas à terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata

É importante destacar que 6 pacientes no grupo Placebo e 2 no grupo Sulfadiazina de prata não concluíram o protocolo de estudo, portanto sendo excluídos da avaliação dos resultados associados à terapia de descolonização. Dessa forma, restaram 16 e 20 pacientes respectivamente nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata para avaliação do protocolo de descolonização.

Conforme apresenta a tabela 8, a descolonização completa (nasal, axilar e perineal), foi observada em 9/20 (45,00%) e 8/16 (50,00%) pacientes,

respectivamente dos grupos Sulfadiazina de prata e placebo. A análise estatística, usando o teste Qui quadrado com correção de Person, não revelou diferença com significância estatística entre os grupos, com p= 0,765.

Já avaliando os resultados em relação à descolonização nasal (tabela 8), observou-se esse desfecho em 10/20 (50,00%) pacientes do grupo Sulfadiazina de prata e 10/16 (62,50%) pacientes do grupo Placebo. A análise estatística, também com o uso do teste Qui quadrado com correção de Person, não mostrou diferença com significância estatística entre os grupos, com p= 0,453.

Tabela 8. Pacientes com descolonização completa e descolonização nasal após terapia de descolonização nos grupos: placebo e sulfadiazina de prata

	Descolonização completa*			**Descolonização nasal****		
	n	**(%)**	**p**	**n**	**(%)**	**p**
Grupo Sulfadiazina de prata	**9/20**	**45,00%**	**0,765**	**10/20**	**50,00%**	**0,453**
Grupo Placebo	**8/16**	**50,00%**		**10/16**	**62,50%**	

Qui quadrado (χ^2) com correção Person. *Descolonização avaliando os três sítios investigados (nasal, axilar e perineal). **Descolonização avaliando apenas o sítio nasal.

Em relação à associação entre o uso de antimicrobiano anti-MRSA e a descolonização nasal após a terapia de descolonização (tabela 9), observou-se que 13/25 (52,00%) pacientes que fizeram uso de antimicrobiano anti-MRSA e 07/11 (63,64%) pacientes que não foram expostos à terapia anti-MRSA apresentaram descolonização nasal. A análise estatística, pelo teste Qui quadrado com correção de Person, não evidenciou diferença entre os grupos, com p= 0,517.

Tabela 9. Descolonização nasal e uso de terapia antimicrobiana sistêmica anti-MRSA durante o período da terapia de descolonização (n= 36)

Descolonização nasal	Sim	(%)	Não	(%)	Total
Uso de antimicrobiano	**13**	**52,00%**	**12**	**48,00%**	**25**
Sem uso de antimicrobiano	**7**	**63,64%**	**4**	**36,36%**	**11**
Total	**20**	**55,56%**	**16**	**44,44%**	**36**

Qui quadrado (χ^2) com correção Person, p = 0,517

5.4 Da análise das possíveis variáveis de interferência na efetividade da terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata

As possíveis variáveis de interferência foram avaliadas por meio de Análise Multivariada por Regressão Logística (tabela 10). As variáveis consideradas para essa análise foram: sexo, idade, terapia de descolonização com Sulfadiazina de prata a 1%, uso de antimicrobiano anti- MRSA durante a terapia de descolonização. Observamos que nenhuma das variáveis avaliadas mostrou associação significante com o desfecho descolonização nasal efetiva.

Tabela 10. Análise multivariada por regressão logística das possíveis variáveis preditoras de descolonização nasal

(continua)

Descolonização nasal	Odds Ratio	IC (95%)	Valor de p
Sexo	**0,279**	**0,054 - 1,439**	**0,127**
Idade	**1,020**	**0,969 - 1,074**	**0,444**

Descolonização nasal	Odds Ratio	IC (95%)	Valor de p
Uso de sulfadiazina de prata a 1%	**0,587**	**0,120 - 2,878**	**0,512**
Uso de antimicrobiano anti- MRSA durante a terapia de descolonização	**0,407**	**0,755 - 2,200**	**0,297**

(conclusão)

5.5 Dos resultados relacionados à ocorrência de IRAS por MRSA e a terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata

A ocorrência de IRAS causada por MRSA após a admissão no estudo ocorreu em apenas um paciente do grupo controle. Tanto na análise de intenção de tratamento (*Intention to treat*) (tabela 11), como na análise *per protocol,*(tabela 12) não foi observado diferença significante entre os grupos.

Tabela 11. Ocorrência de IRAS causadas por MRSA após admissão no estudo - análise ITT (intenção de tratamento ou *Intention to treat*)

Ocorrência de IRAS por MRSA após admissão no estudo	Não	(%)	Sim	(%)
Grupo Placebo	**21**	**95,45**	**1**	**4,55**
Grupo Sulfadiazina de prata	**22**	**100,00**	**0**	**0,00**
Total	**43**	**97,73**	**1**	**2,27**

Teste exato de Fisher bicaudal, p= 1.000

Tabela 12. Ocorrência de IRAS causadas por MRSA após o termino da terapia de descolonização - análise *per protocol*

Ocorrência de IRAS por MRSA após término da terapia de descolonização	Não	(%)	Sim	(%)	Total	(%)
Grupo Placebo	**15**	**93,75**	**1**	**6,25**	**16**	**100,00**
Grupo Sulfadiazina de prata	**20**	**100,0**	**0**	**0,00**	**20**	**100,00**
Total	**35**	**97,22**	**1**	**2,78**	**36**	**100,00**

Teste exato de Fisher bicaudal, p=0,444

5.6 Dos resultados associados à ocorrência de efeitos adversos e a terapia de descolonização nos grupos Placebo e Sulfadiazina de prata

A ocorrência de efeito adverso durante ou após o término da terapia de descolonização foi observada em dois pacientes (9,09%) do grupo experimental (tabela 13). Em ambos pacientes observou-se irritação nasal durante a aplicação da terapia de descolonização (tabela 14). Esse dado não resultou em diferença significante entre os grupos. Não foram observados casos de obstrução nasal, hipersensibilidade, rash cutâneo, leucopenia transitória, ou outro evento adverso potencialmente relacionado às medicações do estudo.

Tabela 13. Ocorrência de efeitos adversos durante ou após o término da terapia de descolonização **(continua)**

Ocorrência de efeitos adversos	Não	(%)	Sim	(%)	Total	(%)
Grupo Placebo	**22**	**100,00**	**0**	**0,00**	**22**	**100,00**

Ocorrência de efeitos adversos	Não	(%)	Sim	(%)	Total	(%)
Grupo Sulfadiazina de prata	**20**	**90,91**	**2**	**9,09**	**22**	**100,00**
Total	**42**	**95,45**	**2**	**4,55**	**44**	**100,00**

Teste exato de Fisher bicaudal, p=0,488 **(conclusão)**

Tabela 14. Ocorrência de irritação nasal entre os pacientes admitidos no estudo

Irritação nasal	Sim	(%)	Não	(%)
Grupo Placebo	**0**	**0,00**	**22**	**100,00**
Grupo Sulfadiazina de prata	**2**	**9,09**	**20**	**90,91**
Total	**2**	**4,55**	**42**	**95,45**

Teste exato de Fisher bicaudal, p=0,488

5.7 Dos resultados relacionados à sobrevida livre de IRAS por MRSA após terapia de descolonização

Os dados relativos ao tempo decorrido entre a inclusão dos pacientes no estudo e o egresso hospitalar estão resumidos na tabela 15. Observou-se que a mediana e a média de tempo de internação dos pacientes do grupo Placebo foi discretamente superior ao grupo Sulfadiazina. As medianas e as médias dos respectivos grupos foram 14 e 11,5 dias, e 26,36 e 21,45 dias. Essa diferença entre os grupos não foi significante.

Tabela 15. Tempo decorrido entre a admissão no estudo e o egresso hospitalar dos pacientes incluídos.

Tempo entre a admissão no estudo e egresso hospitalar	Grupo Placebo		Grupo Sulfadiazina de prata	
Mediana (variação) dias	**14**	**(14 - 126)**	**11,5**	**(5 - 86)**
Média (±DP) dias	**26,36**	**(35,06)**	**21,45**	**(23,98)**

Teste de Wilcoxon/Mann-Whitney, p= 0,878

O tempo de sobrevida livre de IRAS causada por MRSA (tabela 16) também foi ligeiramente maior no grupo Placebo. As medianas e as médias dos respectivos grupos foram 14 e 11,5 dias, e 26,81 e 21,45 dias. Essa diferença entre os grupos não foi significante. Como houve apenas uma infecção por MRSA após a inclusão dos participantes e o tempo de internação dos pacientes do grupo Placebo foi ligeiramente maior isso justifica essa pequena diferença.

Tabela 16. Tempo de sobrevida livre de IRAS por MRSA entre os pacientes incluídos no estudo

Sobrevida livre de IRAS*	Grupo Placebo		Grupo Sulfadiazina de prata	
Mediana (variação) dias	**14**	**(14 - 126)**	**11,5**	**(5 - 86)**
Média (±DP) dias	**26,81**	**(34,82)**	**21,45**	**(23,98)**

Teste de Wilcoxon/Mann-Whitney. p= 0,924
***IRAS= Infecção relacionada à assistência à saúde**

5.8 Dos resultados relacionados a sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA obtidos nas culturas durante a realização dos estudo

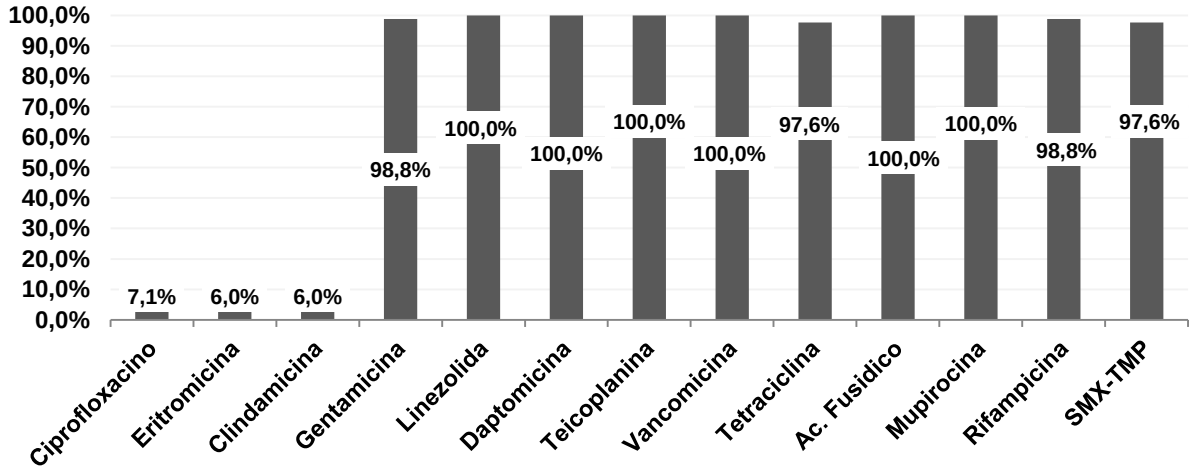
Os dados da MIC às drogas: clorexidina, sulfadiazina de prata e mupirocina, estão resumidos na tabela 17. Observou-se que 100% dos isolados de MRSA apresentaram MIC ≤ 0,5 para clorexidina e MIC ≤ 2,0 para mupirocina. Quanto à sulfadiazina de prata, a maioria dos isolados (72,83%) apresentaram MIC igual a 64 µg/mL, enquanto que os outros 27,16% dos isolados apresentaram MIC igual a 32 µg/mL. Ambas as concentrações observadas com a sulfadiazina de prata são bastante inferiores à concentração do produto utilizado pelos pacientes, 1%, o equivalente a 10.000µg/g.

Tabela 17. Distribuição da MIC do MRSA às drogas: clorexidina, sulfadiazina de prata e mupirocina

Antimicrobianos	**MIC (µg/mL)**	**Nº de cepas - (%)**
CLOREXIDINA	**0,12**	**1 (1,23%)**
	0,25	**78 (96,30%)**
	0,5	**2 (2,47%)**
		MIC-50 = MIC-90 = 0,25
SULFADIAZINA DE PRATA	**32**	**22 (27,16%)**
	64	**59 (72,83%)**
		MIC-50 = MIC-90 = 64
MUPIROCINA	**≤ 2,0**	**84 (100,0%)**
	> 2,0	**0 (0,00%)**
		MIC-50 = MIC-90 = ≤ 2,0

Os dados de sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA aos vários antimicrobianos utilizados na prática clínica estão resumidos no gráfico 1. Observou-se uma perda significativa de sensibilidade destes isolados às drogas: ciprofloxacino, eritromicina e clindamicina. Em relação aos outros antimicrobianos, foi observado uma sensibilidade superior a 97% para todas as drogas testadas.

Gráfico 1. Distribuição do perfil de sensibilidade dos isolados de MRSA aos antimicrobianos utilizados frequentemente na prática clínica



6 Discussão

Na medida em que a resistência antimicrobiana vem se tornando um grave problema mundial de saúde pública, e concomitante, as opções terapêuticas sendo reduzidas drasticamente, nota-se um aumento da morbidade e a mortalidade, do tempo de internação e os custos hospitalares. Portanto, o desenvolvimento de novos insumos e novas estratégias para combater esse cenário devem ser estimulados. (Humberto et al, 2010).

Neste cenário, a terapia de descolonização de pacientes colonizados por MRSA vem sendo realizada há mais de trinta anos, sendo a mupirocina aplicada em região nasal para descolonização de profissionais de assistência à saúde, pacientes colonizados em situações de surtos hospitalares, ou ainda, para a prevenção de infecções em pacientes colonizados submetidos à hemodiálise ou cirurgias (BERTINO, 1997; KLUYTMANS et al., 1996a; KLUYTMANS et al., 1996b).

Dryden, Dailly e Crouch (2004) relatam que a terapia de descolonização serve a vários propósitos, tais como: redução da chance de infecção grave em paciente colonizado; potencial redução de leitos de isolamento, e que qualquer redução na carga microbiológica de MRSA ajuda na redução da transmissão, mesmo se a descolonização não for alcançada (DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004).

A rara ocorrência de complicações associadas à terapia de descolonização, fazem desta uma estratégia segura, entretanto os potenciais efeitos adversos, como o desenvolvimento de resistência ou redução da sensibilidade aos agentes habitualmente utilizados e a toxicidade relacionada as drogas devem ser considerados quando se pretende instituir um programa de descolonização de MRSA em uma determinada instituição de assistência à saúde (CALFEE et al., 2014).

Várias diferentes abordagens para terapia de descolonização de MRSA já foram estudadas, avaliando os impactos tanto na eficácia de descolonização quanto na prevenção de infecção por MRSA.

Parras e cols (1995) compraram por meio de um estudo clínico, randomizado e aberto, a eficácia e segurança da aplicação nasal de mupirocina versus SMX-TMP mais ácido fusídico para descolonização nasal e extranasal de pacientes colonizados por MRSA, durante um surto hospitalar em 1991. Ambos os grupos recebiam clorexidina para o banho diário, durante os 5 dias de terapia. Os autores

observaram que a eficácia e segurança de ambos os regimes de tratamento foram similares, a pós 7 dias do inicio da terapia 100% dos participantes de ambos os grupos apresentavam descolonização efetiva (PARRAS et al., 1995).

Harbarth e cols (1999) realizaram o primeiro estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo avaliando a eficácia do uso da mupirocina para descolonização de pacientes colonizados por MRSA. Neste, comparou-se o uso de mupirocina intranasal e banho diário com clorexidina, enquanto o grupo controle usou placebo intranasal e banho diário com clorexidina. Os investigadores não conseguiram mostrar superioridade da mupirocina em relação ao placebo na descolonização corporal de MRSA. No entanto, quando avaliado a descolonização nasal, a mupirocina apresentou uma taxa de descolonização superior ao grupo placebo (44% vs 25%, p=0,06) (HARBARTH et al., 1999).

Outra terapia utilizada para a descolonização, foi o óleo da "árvore do Chá" (*Melaleuca alternifolia*), conhecida popularmente como antisséptico natural. por meio de estudo clínico, randomizado e controlado, não cego, comparou-se a terapia padrão, caracterizada pela utilização de mupirocina nasal a 2%, banho diário com clorexidina a 4% e sulfadiazina de prata a 1% nas lesões ou feridas cutâneas, com a terapia experimental, com a utilização de creme a 10% de *Melaleuca alternifolia* na descolonização nasal e das feridas cutâneas, e uso de sabonete a 5% com *M. alternifolia* para o banho diário. Ambos os tratamentos por 5 dias. Não observou-se diferença entre os grupos em relação a efetividade da descolonização (49% vs 41%). No entanto, quando avaliada a descolonização nasal, a mupirocina foi significativamente mais efetiva (78% vs 47,3%) (DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004).

Em outro estudo clínico randomizado, controlado com placebo, aberto, realizado por Simor e cols (2006), avaliou-se a eficácia da terapia de descolonização com a associação de mupirocina intranasal e banho diário com clorexidina, mais terapia oral com rifampicina e doxiciclina por 7 dias versus o grupo controle, que não recebera nenhum tratamento. Na seguimento mensal, após três meses do tratamento, 74% no grupo experimental e 32% no grupo controle apresentavam culturas negativas para MRSA (SIMOR et al., 2006).

Kavanagh e cols (2014) observaram uma taxa de descolonização de 51% (65/127) utilizando a aplicação intranasal de mupirocina nasal 3 vezes por dia associado ao banho com clorexidina durante 5 dias, versus apenas 18% (25/141) com o uso de PVP-I tópico intranasal e banho de PVP-I pelo mesmo período. Após a repetição do mesmo tratamento a taxa de descolonização global alcançava 56% (71/127) no grupo com mupirocina e apenas 23% (33/141) no grupo com PVP-I. Considerando a eficácia da descolonização nasal, a mupirocina foi de 73%, significativamente superior ao PVP-I(KAVANAGH et al, 2014).

Weintrob e cols (2015) avaliaram prospectivamente 550 indivíduos com infecção pelo HIV para colonização por MRSA. Destes, 49 (9%) estavam colonizados, e foram randomizados em dois grupos: o grupo experimental, com a aplicação de mupirocina nasal duas vezes por dia e banho diário com hexaclorofeno por 7 dias, e o grupo placebo, com produtos similares, mas sem atividade antimicrobiana. Ao final de seis meses após terapia, 80% dos participantes foram avaliados, tendo 67% destes em cada grupo (grupo experimental 12/18 e grupo Placebo 14/21) colonização negativa para MRSA (WEINTROB et al, 2015).

Para o nosso conhecimento, este estudo é o primeiro estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo, em que a efetividade da aplicação intranasal da sulfadiazina de prata a 1%, em forma de gel, foi avaliada para terapia de descolonização em pacientes com colonização nasal por MRSA. A sulfadiazina de prata a 1% foi utilizada no estudo avaliando o uso da *Melaleuca alternifolia,* mas a sua aplicação era feita apenas nas lesões e feridas cutâneas, não sendo utilizada na aplicação intranasal (DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004).

De acordo com os resultados, não observou-se diferença entre os grupos na efetividade da terapia de descolonização, tanto em relação a descolonização nasal, quanto em relação a descolonização completa. Possíveis explicações para essa ausência de diferença entre os grupos poderiam ser justificadas por três fatores.

Primeiro, o uso da clorexidina em ambos grupos, que apesar de ser utilizada em vários estudos clínicos avaliando terapia de descolonização, poderia influenciar o desfecho em relação a efetividade da descolonização completa. Sabe-se que a clorexidina reduz significativamente a colonização cutânea (HAUNG et al., 2013). Derde e cols observaram uma redução da colonização de pacientes por MRSA em unidades de terapia intensiva com o aumento da adesão à higienização da mãos e

utilização de clorexidina no banho de todos os pacientes internados nesta unidades (DERDE et al, 2014). Kavanagh e cols (2014) Comenta que ainda existe dúvida em relação a efetividade da descolonização de MRSA sem o uso de agentes tópicos intranasal, e comenta que a grande maioria dos estudos utilizam a mupirocina em seus protocolos de descolonização (KAVANAGH et al, 2014). Entretanto, acreditamos que o uso da clorexidina pouco influenciaria na descolonização nasal, pois além de não ser aplicada topicamente em região nasal, a prescrição do banho diário, contraindicava o uso antisséptico em face e couro cabeludo nos pacientes.

Segundo, observou-se que o uso de antimicrobianos sistêmicos com ação anti-MRSA durante a terapia de descolonização foi mais prevalente no grupo controle (77,27% vs 54,55%). Alguns estudos investigando terapias de descolonização de MRSA, consideraram o uso de antimicrobianos sistêmicos como critério de exclusão (HARBARTH et al., 1999; SIMOR et al., 2006; DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004; GILPIN et al., 2010). Em nosso estudo, optamos por manter os pacientes que estavam em uso de terapia anti-MRSA, pois muitas culturas clínicas eram de pacientes com infecção, e acreditávamos que ser possível corrigir essa possível variável de confusão por modelo estatístico. Outro ponto importante, é que vários estudos investigando terapia de descolonização de MRSA, fizeram uso de antimicrobianos sistêmicos anti-MRSA, como: doxiciclina e rifampicina (SIMOR et al., 2006), SMX-TMP (PARRAS et al., 1995), minocilcina e rifampicina (MUDER, et al., 1994), ciprofloxacino, rifampicina e SMX-TMP (PETERSON et al., 1990), ácido fusídico por via oral (CHANG et al., 2000), ácido fusídico, SMX-TMP, rifampicina e vancomicina por via oral (BUEHLMANN et al., 2008), ácido fusídico oral, rifampicina, doxiciclina (GILPIN et al., 2010).

Apesar do conhecimento que a antibioticoterapia sistêmica pode não ser efetiva na descolonização, de algum modo é possível que o seu uso poderia influenciar na positividade da cultura pós terapia de descolonização, pois no momento dessa coleta, aqueles pacientes em uso de antimicrobianos sistêmicos já estariam em uso destes há pelo menos 5 dias. Valerie e cols (2015) observaram que entre 243 pacientes colonizados por MRSA, 223 fizeram o uso de antimicrobiano, sendo 110 clindamicina, e 105 SMX-TMP. Dos 243 pacientes, 195 apresentaram descolonização representando 80.2%. Nesta mesma população, 53 pacientes receberam terapia de descolonização com uso de mupirocina isolada ou associada

ao banho com clorexidina, no entanto a terapia de descolonização com esses agentes não reduziu o tempo de colonização por MRSA. Observaram ainda, que o uso de clindamicina e pacientes mais jovens foram associados à descolonização precoce na análise multivariada (VALERIE et al, 2015). Por outro lado, Gilpin e cols, administraram uma combinação de dois de quatro opções de antimicrobianos sistêmicos por via oral (rifampicina, SMZ-TMP, doxiciclina e ácido fusídico) para 18 pacientes colonizados por MRSA em região de orofaringe, após falha da terapia de descolonização com mupirocina e clorexidina. Dos 18 pacientes, apenas 3 apresentaram descolonização (GILPIN et al., 2010).

Outro fato interessante e que não investigamos em nosso estudo clínico é a colonização da região de orofaringe, que tem sido considerada um fator associado a falha da terapia de descolonização (BUEHLMANN et al., 2008; GILPIN et al., 2010)

Terceiro, a formulação utilizada para aplicação da sulfadiazina de prata apresentou eficácia na inibição do crescimento de MRSA in vitro, no entanto não podemos afirmar que este fato seja suficiente para afirmar eficácia in vivo. Dryden, Dailly e Crouch (2004) utilizaram a sulfadiazina de prata a 1%, em forma de creme, para aplicação diária em lesões ou feridas cutâneas durante cinco dias, e observaram que de 26 participantes avaliados, apenas 8 (31%) apresentaram cultura negativa dessas lesões após o uso da sulfadiazina de prata a 1% (DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004). Observou-se que a adesão à terapia de descolonização foi de pelo menos 86% em ambos grupos, considerando o mínimo de 9 aplicações intranasais, o que reduz a possibilidade de viés de resultado por baixa adesão a terapia de descolonização.

Considerando apenas a efetividade da descolonização nasal, não se observou diferença entre a sulfadiazina de prata a 1% e o placebo. Como já citado anteriormente, em alguns estudos observa-se uma clara vantagem da mupirocina sobre outras substâncias ou placebo.

Por meio da análise multivariada, não observamos que as variáveis avaliadas interferiram nos resultados obtidos com a terapia de descolonização. Alguns fatores, como: presença de lesões ou feridas cutâneas, presença de dois ou mais sítios de colonização, não ter apenas colonização nasal, MRSA resistente à mupirocina,

especialmente aqueles com MIC ≥ 512 µg/mL, foram associados à alto risco de falha da terapia de descolonização (KAVANAGH, 2014).

Outras condições como diabetes, terapia imunossupressora, presença de cateter urinário, terapia dialítica, doença pulmonar obstrutiva crônica ou uso de cateter venoso central não influenciaram a taxa de descolonização (KAVANAGH et al, 2014). Weintrob e cols (2015) também não observaram diferença entre persistência de colonização e os seguintes fatores: idade, sítio de colonização, raça, duração do HIV, contagem de CD4, carga viral detectável, o uso atual dá TARV. Mas comentam que o estudo foi realizado em uma população de homens principalmente, militares, relativamente jovens, com contagem razoável de CD4, e que por essas características, os resultados não podem ser aplicados a outras populações de pacientes HIV que tenham comorbidades adicionais como exemplo usuários de droga ou severamente imunocomprometidos (WEINTROB et al, 2015).

6.1 Incidência de IRAS por MRSA após a terapia de descolonização

Foi registrado a ocorrência de apenas um caso de infecção por MRSA em ambos os grupos. Não houve diferença estatística significante entre os grupos tanto na análise *intent-to-treat* ou *per protocol*. Como ocorrência de infecção por MRSA foi um evento raro após a terapia acontecendo apenas uma única vez não observamos diferença significante em relação a sobrevida livre de infecção em ambos os grupos. Poucos estudos avaliaram a incidência de infecção por MRSA após a terapia de descolonização em estudos clínicos randomizados, controlados (LOEB et al., 2008). Harbarth e cols (1999), observaram 3 infecções por MRSA no grupo experimental com mupirocina e clorexidina, correspondendo a 6% de incidência versus 7 infecções no grupo controle, com placebo e clorexidina, correspondendo a 14% de incidência neste grupo (HARBARTH et al., 1999). Simor e cols (2007) não observaram infecção por MRSA entre os 112 pacientes acompanhados pelo período de três meses, durante a avaliação de terapia de descolonização associando terapia

tópica com mupirocina e clorexidina e antimicrobiano oral por 7 dias (SIMOR, et al., 2007).

6.2 Efeitos adversos e a terapia de descolonização

Os eventos adversos foram raros entre os pacientes incluídos. Apenas dois casos de irritação nasal no grupo da sulfadiazina de Prata foram observados, sem observar outros eventos adversos mais graves que justificasse a interrupção da terapia ou alguma complicação de maior gravidade.

Vários estudos apontam a terapia de descolonização como uma intervenção segura, com rara a incidência de efeitos adversos. Irritação nasal é relatado em alguns estudos (PARRAS et al., 1995; HARBARTH et al., 1999; DRYDEN; DAILLY; CROUCH, 2004; WEINTROB et al., 2015; KAVANAGH et al, 2014).

Já foi relatado epistaxe após o início da aplicação de mupirocina, que foi rapidamente resolvida após a descontinuação do antimicrobiano (WEINTROB et al, 2015). No entanto, outro efeito adverso mais sério não tem sido associado ao uso da mupirocina intranasal, exceto quando se avalia a emergência de resistência a este antimicrobiano (VERGNANO, 2015).

6.3 Da sensibilidade antimicrobiana dos isolados de MRSA obtidos

Todos os isolados de MRSA apresentam 100% de sensibilidade à clorexidina, mupirocina e sulfadiazina de prata.

Em relação aos antimicrobianos utilizados na prática clínica observamos que o MRSA apresentou uma alta taxa de resistência aos antimicrobianos: ciprofloxacino, clindamicina e eritromicina.

Vários estudos apontam aumento da resistência à mupirocina em várias instituições que utilizam a mupirocina para a descolonização de MRSA, e também demonstram que a resistência a este antimicrobiano tem sido um fator associado a falha na descolonização de MRSA (SIMOR et al., 2007; AMMERLAAN et al., 2009; ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010; SIMOR, 2011; BECKER et al., 2014; CALFEE et al., 2014).

Um estudo envolvendo cinco instituições hospitalares no Brasil, encontrou 18,2% de resistência à mupirocina em 203 isolados de *Staphylococcus aureus* (SHUENCK et al, 2004).

Em alguns locais tais, como casas de repouso ou hospitais de longa permanência, se observa um aumento da resistência do MRSA à mupirocina, chegando a 31% (McDANIEL et al, 2013).

A sensibilidade a sulfadiazina de prata observada por Hamilton-Miller (1993) apresentou MIC variando entre 16 e 64µg/mL para isolados de diferentes gêneros de Staphylococcus e alguns Gram-negativos como Acinetobacter (HAMILTON-MILLER; SHAH; SMITH, 1993).

Shuenck e cols (2004) relataram que 100% dos isolados de *Staphylococcus aureus* apresentavam sensibilidade à sulfadiazina de prata, apresentando MIC igual a 64µg/mL (SHUENCK et al, 2004).

Em nosso estudo, também observamos que a sulfadiazina de prata apresenta baixíssima solubilidade em água, conforme já apontado por outros pesquisadores previamente (Colocar as referencias). Em função deste fato, é frequente a variação no método utilizado para a diluição da sulfadiazina para avaliações in vitro, o que dificulta a comparação de nossos dados com outros autores.

6.4 Caracterização da população incluída no estudo

Observamos que, apesar dos 279 pacientes identificados como potencialmente elegíveis, conseguimos incluir apenas 44 pacientes no estudo, o que corresponde a 15,8% do número inicial. Isso se deve, principalmente, a três situações de exclusão, que são: pacientes com cultura de swab nasal negativo (66 pacientes), pacientes com idade inferior à 18 anos (52 pacientes) e pacientes que já não estavam mais internados no momento da admissão ao estudo (79 pacientes). Juntos estes três grupos, somam 197 pacientes, o que corresponde a 83,82% dos 235 pacientes excluídos do estudo. Sai e cols observaram uma alta taxa de exclusão de pacientes. Em sua coorte, de 2150 pacientes colonizados por MRSA apenas 268 (12,46%) pessoas foram incluídas para tratamento de descolonização (SAI et al, 2015).

A mediana de idade acima dos cinquenta anos, sugere que esse pacientes, que normalmente estão mais susceptíveis à doenças crônicas ou neoplasias, também estão mais susceptíveis à infecção ou colonização pelo MRSA. Já foi relatado que idade avançada é tanto um fator de risco tanto para colonização como para transmissão de MRSA (LUCET et al., 2009; VALERIE et al., 2015).

O tempo de internação prolongado, acima de 20 dias em pelo menos 50% dos participantes, denota que esses pacientes estão mais expostos ao contato com o MRSA, aumentando o risco de colonização ou infecção por este agente. Adicionalmente, observou-se que pelo menos 50% dos pacientes apresentavam infecção por MRSA no momento da inclusão. Pacientes infectados com MRSA são mais frequentemente colonizados (WEINTROB et al, 2015). Também é relevante observar que esses pacientes se tornam verdadeiros reservatórios MRSA no ambiente hospitalar.

Determinadas patologias como neoplasia maligna, diabetes mellitus, insuficiência renal ou desnutrição, foram frequentemente observadas nos participantes do estudo. Sabe-se que tais comorbidades elevam o risco de infecção pelo MRSA. Valerie e cols observaram que pacientes com diabetes mellitus, câncer, idade avançada ou infecção prévia por MRSA apresentaram maior tempo maior de colonização (VALERIE et al, 2015).

Colonização concomitante com a região nasal, seja região axilar ou região perineal, foi observada em pelo menos 40% de ambos grupos, não apresentando maior prevalência de colonização de um região sobre a outra. Sabe-se que a colonização extranasal de MRSA é fator de risco para falha da terapia de descolonização (KAVANAGH et al, 2014).

6.5 Limitações do estudo

Nosso estudo apresentou algumas limitações. A primeira e mais relevante foi relacionada ao número de participantes incluídos, que foi inferior ao número calculado inicialmente, prejudicando o poder estatístico dos testes de comparação para mostrar diferença ou não da efetividade da terapia de descolonização entre os grupos experimental e controle de pacientes colonizados por MRSA.

Segundo, a técnica utilizada para a identificação de colonização por MRSA foi o cultura convencional, em meios seletivos. Acreditamos que a identificação por meio biologia molecular com a utilização de PCR, poderia ser mais rápida e mais sensível na identificação da colonização nasal.

Terceiro, por não ter incluído pacientes em tratamento ambulatorial e ser um estudo realizado em um único centro. Na ausência desta limitação, poderíamos ter maior chance de alcançar o número necessário de pacientes para a adequada comparação entre os grupos.

Quarto, apesar da análise multivariada não evidenciar influência da variável "o uso de antimicrobiano durante a terapia de colonização" no desfecho principal, o número de pacientes com essa variável foi pequeno, o que prejudica o uso dessa ferramenta estatística para a essa possível variável de confusão.

7 Conclusões

Os dados apresentados nos sugerem que a aplicação nasal de gel de sulfadiazina de prata a 1% não seja mais efetiva do que o placebo para a descolonização nasal de pacientes hospitalizados portadores de MRSA.

Em relação à descolonização corporal total, a adição de sulfadiazina de prata 1% ao banho com clorexidina a 2% não resultou em aumento do percentual de descolonização.

Referências

BIBLIOGRAFIA

ALLEGRANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet,** v. 377, p. 228–41, 2011.

ALVARES, C; LABARCA, J; SALLES, M. Prevention strategies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Latin America. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. S107-118, 2010.

AMMERLAAN, HSM. et al. Eradication of carriage with meticin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 66, p. 2409-2417, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. 1ª Ed. Brasília, DF, 2013.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F. et al. Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. infection among hospitalized patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 415-421, 2006.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F. **Uso de solução oral de clorexidina para prevenção de infecções respiratórias nosocomiais em terapia intensiva**. 2009. 115 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009

BERTINO, JSJr. Intranasal mupirocin for outbreacks of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 54, p. 2185-2191, 1997.

BODE, LGM. et al. Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of *Staphylococcus aureus*. **New England Journal of Medicine**, v. 362. n. 1, p. 9-17, 2010.

BUEHLMANN, M. et al. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, p. 510-516, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº2.616 de 26 de maio de 1998.

CADILLA, A. et al**.** Association of high-level mupirocin resistance and multidrug-resistant methicillinresistant *Staphylococcus aureus* at an academic center in the midwestern United States. **Journal Clinical Microbiology**, v. 49, p. 95–100, 2011.

CARR, HS; WLODKOWKI, TJ; ROSENNKRANZ, HS. Silver Sulfadiazine: In vitro antibacterial activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 4, p. 585-587, 1973.

CALFEE, DP. et al. Strategies to Prevent Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Acute Care Hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, s. 1, p. 62-80, 2008.

CALFEE, DP. et al. Strategies to prevent methicillin Staphylococcus aureus trasmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 35, p. 772-796, 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **National Nosocomial Infection Study Report**. Atlanta: Centers for Disease Control, 1979.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **MRSA in health-care settings**. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_MRSA_spotlight_2006.html.

CHANG SC, et al. Oral fusidic acid fails to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and results in emergence of fusidic acid-resistant strains. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 36, p. 131-136, 2000.

CHOUDHURY, S; KRISHNAN; ANG, B. Prevalence of high-level mupirocin resistance among meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a tertiary care hospital in Singapore. **Journal of Hospital Infection**, v. 82, p. 56-57, 2012.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibity Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. 31, n.01, Wayne, PA, 2011.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; twenty-second Informational supplement. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. 32, n. 03, Wayne, PA, 2012.

COWARD, JE; CARR, HS; ROSENKRANZ, HS. Silver sulfadiazine: effect on the growth and ultra structure of staphylococci. **Chemotherapy**, v. 19, p. 348-353, 1973.

CRUZ, EDA. et al. Lessons to lear with the methicillin-resistant Staphylococcus aureus control in Norway. **The Brazilian Journal Infectious Diseases**, v. 15, p. 591-593, 2011.

DERDE, LP; DAUTZENBERG, MJD; BONTEN, MJM. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. **Intensive Care Medicine**, v. 38, n. 6, p. 931-939, 2012.

DERDE, LPG. et al. Interventions to reduce colonization and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. **Lancet Infectious Diseases**, v. 14, p. 31-39, 2014.

DRYDEN, MS; DAILLY, S; CROUCH, M. A randomized, controlled trial of tea tree topical preparations versus a standard topical regimen for the clearance of MRSA colonization. **Journal of Hospital Infection**, v. 56, p. 283-286, 2004.

EUROPEAN CENTRE FOR DIASEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC): **Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. 2008**. Stockholm, European Centre for Diasease Prevention and Control, 2008.

EUROPEAN CENTRE FOR DIASEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC): **Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data**. Stockholm, ECDCl, 2013.

FERREIRA, LR. et al. Avaliação da aplicação nasal da sulfadiazina de prata e banho com clorexidina degermante para descolonização de pacientes portadores de MRSA em um hospital universitário. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, p. 7, 2013.

FOX, CL. Silver Sulfadiazine: A new topical therapy for *Pseudomonas* in burns. **Archives Surgery**, v. 96, p. 184-188, 1968.

FRITZ, SA. et al. Mupirocin and chlohexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 1, p. 559-568, 2013.

GILPIN, DF. et al. Efficacy of a standard meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonization protocol in routine clinical practice. **Journal of Hospital Infection**, v. 75, p. 93-98, 2010.

GRACIA, CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. **Burns**, v. 27, p. 67-74, 2001.

GORDON, RJ; LOWY, FD. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. **Clinical Infectious Disease**, v. 46, (Suppl 5), p. 350-359, 2008.

HAMILTON-MILLER, JMT; SHAH, S; SMITH, C. Silver sulphadiazine: A comprehensive in vitro reassessment. **Chemotherapy**, v. 39, p. 405-409, 1993.

HARBARTH, S. et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, p. 1412-1416, 1999.

HARBARTH S. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - recents advances and future challenges. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 12, p. 1154-1162, 2006.

HETEM, DJ; BONTEN MJM. Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Hospital Infection**, v. 85, p. 249-256, 2013.

HUANG, SS. et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 2255-2265, 2013.

HUMBERTO, H. et al. Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 26, p. 615-21, 2010.

JEVONS MP. Celbenin-resitant staphylococci. **British Medical Journal,** v. 1, p. 124-125, 1961.

KAVANAGH, KT. et al. The use of surveillance and preventative measures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 3, p. 18-25, 2014.

KLUYTMANS, JA; VAN BELKUM, A; VERBRUGH, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, p. 505-520, 1997.

KLUYTMANS, JA. et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 17, p. 780-785, 1996a.

KLUYTMANS, JA. et al. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 17, p. 793-797, 1996b.

LEE, AS. et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. **Clinical Infectious Diseases,** v. 52, p. 1422–1430, 2011.

LI, J. et al. Colistin: The Re-emerging Antibiotic for Multi-drug-resistant Gram-negative Bacterial Infections. **Lancet Infectious Disease,** v. 6, p. 589-601, 2006.

LONGTIN, J. et al. Distribution of antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB*, and *smr* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Toronto, Canada, from 2005 to 2009. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 55, p. 2999–3001, 2011.

LUCET, JC. et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, duration, and transmission to household members. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, p. 1372-1378, 2009.

MARONE, P. et al. Comparative in vitro activity of silver sulfadiazine alone and combination with cetrium nitrate against staphylococci and Gram-negative bacteria. **Journal of Chemotherapy**, v. 10, p. 17-21, 1998.

McDANEL, JS. et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from colonized nursing home residents. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** v. 57, p. 552–558, 2013.

McDONNELL, G; RUSSELL, AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, p. 147–179, 1999.

McNeil, JC. et al. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* causing recurrent skin and soft tissue infections in children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 55, p.** 2431–2433, 2011.

MORTON, TM. et al. Characterization of a conjugative Staphylococcal mupirocin resistance plasmid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. **39, p.** 1272–1280, 1995.

MOURA, JP. et al. Resistência à mupirocina entre isolados de *Staphylococcus aureus* de profissionais de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 33, n. 3, p. 399-403, 2010.

MUDER RR, et al. A controlled trial of rifampin, minocycline, and rifampin plus minocycline for eradication of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in long-term care patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 34, p. 188-190, 1994.

NUNES, ELC. et al. Detection of *ileS-2* gene encoding mupirocin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus by multiplex PCR. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 34, p. 77-81, 1999.

PARRAS, F. et al. Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, p. 175-179, 1995.

PETERSON LR, et al. Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. **Archives of Internal Medicine**, v. 150, p. 2151-2155, 1990.

PEREIRA, MS. Infecção hospitalar e seu controle: problemática e o papel do enfermeiro. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 27, n. 3, p. 355-361, 1993.

QUE, Y; MAREILLON, P. *Staphylococcus aureus*. In: **Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases**, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; p. 2543-2578, 2010.

RAGONHA, ACO. et al. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadizina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 13, p. 514 – 521, 2005.

ROSENKRANZ, HS; CARR, HS. Silver sulfadiazine: effect on the growth and metabolism of bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 2, p. 367-372, 1972.

SAFDAR, N; BRADLEY, EA. The Risk of Infection after Nasal Colonization with *Staphylococcus aureus*. **The American Journal of Medicine**, v. 121, p. 310-315, 2008.

SAI, N. et al. Efficacy of decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers in clinical pratice. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 4, p. 56-64, 2015.

SCHUENCK, RP. et al. Oxacillin- and mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro activity of silver sulphadiazine and cerium nitrate in hospital strains. **Journal of Chemotherapy** v. 16, p. 453-458, 2004.

SESSO, R. et al. *Staphylococcus aureus* prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter: effet of mupirocin ointment. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 6, p. 1085-1092, 1998.

SIEVERT, DM. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Heathcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 34, p. 1-14, 2013.

SIMOR, AE. et al. Randomized controlled trial of chorhexidine gluconate for washing, intranasal muprocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the erradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, p. 178-185, 2007.

STEWART, GT; HOLT, RJ. Evolution of natural resistence to the newer penicilins. **British Medical Journal**, v. 1, p. 308-311, 1963.

TAVARES, W. Drogas Antifólicas. Sulfonamidas, sulfonas e Diaminopirimidinas. In: **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**, 1ª Ed, Editora Atheneu, São Paulo, p. 319-341, 2007.

VALERIE, CC. et al. Duration of colonization and determinants of earlier clearance of colonization with methicillin-reisitant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, p. 1489-1496, 2015.

VERGNANO, S. Decolonization and decontamination: what's their role in infection control? **Current Opinion Infectious Diseases**, v. 28, p. 207-214, 2015.

VON EIFF, C. et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. **New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 11-16, 2001.

WATKINS, RR; DAVID, MZ; SALATA, RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 61, p. 1179-1193, 2012.

WEINTROB, A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on decolonization procedures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among HIV-infected adults. **PloS ONE**, v.10(5): e0128071, doi:10.1371/journal.pone.0128071, 2015.

Apêndices

APÊNDICE A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Avaliação de eficácia da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em ambiente hospitalar

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado paciente ou responsável:

Os avanços alcançados na área da assistência médica hospitalar tornam possíveis hoje salvar muitas pessoas que anteriormente morriam em decorrência de suas doenças. Entretanto, estes avanços não são isentos de risco. Um desses riscos é a aquisição pelo paciente de bactérias, como o *Staphylococccus aureus* resistente à vários tipos de antibióticos. Apesar de todos os esforços preventivos, esta complicação infelizmente continua a ocorrer com relativa frequência nos hospitais brasileiros, assim como em vários outros países do mundo.

Essa bactéria pode simplesmente "habitar" o corpo humano, sem causar doença, como também pode causar infecções de diversos órgãos, como pneumonia, infecção de pele, e infecção generalizada, na dependência das reações de defesa que o paciente apresente contra ela.

Atualmente, os antibióticos disponíveis são capazes de tratar as infecções causadas por esta bactéria, mas não são capazes de eliminá-la completamente do organismo humano. Geralmente, mesmo após o tratamento com antibióticos, esta bactéria pode permanecer viva nas regiões das narinas, axilas ou na região perianal por várias semanas ou meses. Nesta condição, a pessoa portadora pode sofrer novas infecções por esta mesma bactéria, ou transmiti-la a outros pacientes e outras pessoas de seu convívio, após a alta hospitalar.

Por este motivo, para minimizar este problema é necessário descobrir um meio eficaz de eliminar esta bactéria do corpo humano, sendo esta a justificativa da pesquisa que agora lhe apresentamos.

Um dos exames de cultura colhidos do seu corpo, ou da pessoa por quem você é responsável, acusou o crescimento dessa bactéria de que falamos anteriormente. Gostaríamos então de solicitar sua participação, ou autorização da participação daquele sob sua responsabilidade, em uma pesquisa científica, que tem justamente por objetivo descobrir uma maneira de remover esta bactéria do corpo humano.

Nesta pesquisa, uma parte dos pacientes participantes receberão duas vezes ao dia por um período de 5 dias a aplicação do creme de sulfadiazina de prata a 1% na região anterior do nariz, e também farão uso de sabonete associado a um antisséptico chamado clorexidina durante os banhos diários. O creme utilizado é bastante seguro para, uma vez que já é utilizado há vários anos em tratamentos para cicatrização de feridas crônicas e queimaduras combatendo a contaminação bacteriana destas, e a clorexidina também é utilizada amplamente em ambientes hospitalares com o objetivo de reduzir a contaminação bacteriana da pele. Outros pacientes também receberão duas vezes ao dia por um período de 5 dias a aplicação de um creme sem substancia antimicrobiana na região anterior do nariz, e farão uso de sabonete associado ao antisséptico clorexidina durante os banhos diários pelo mesmo período, sendo considerados o grupo de controle do experimento.

A distribuição dos pacientes num grupo ou no outro se dará por sorteio aleatório e os médicos e enfermeiros que cuidam dos pacientes não saberão qual o tipo de creme que eles estão aplicando e tratarão a todos os pacientes da mesma forma, conforme suas necessidades.

Ao longo do estudo, um ou dois dias após o término da terapia, e também uma semana após o término desta colheremos exames de cultura da região anterior do nariz, da região axilar e da região da virilha por meio de um cotonete especial de ambos os grupos de pacientes para compararmos se a taxa de eliminação desta bactéria será diferente entre eles ou não. A pesquisa acontecerá durante todo o período de internação do paciente, e não afetará a programação de alta do paciente, isto é, ele não terá de permanecer no hospital além do necessário para a sua recuperação.

Como já dito antes, tanto o creme de sulfadiazina de prata a 1% como o sabonete associado com clorexidina são comercializados no Brasil há vários anos, sendo amplamente utilizados na área da saúde, e considerados seguros à saúde humana. Mesmo assim, eles podem causar reações alérgicas, e caso isso venha ocorrer em você ou na pessoa sob sua responsabilidade, o uso da substância será interrompido imediatamente, o problema será avaliado pela equipe médica responsável e será assegurado a você ou a pessoa de sua responsabilidade o direito de receber o tratamento adequado.

Os pacientes inclusos na pesquisa serão acompanhados normalmente pela equipe de profissionais de saúde do hospital e pelos médicos infectologistas da comissão de controle de infecção hospitalar, que auxiliarão a condução dos casos, na prevenção e tratamento de quaisquer infecções. A identidade dos pacientes inclusos será preservada em segredo e os resultados da pesquisa serão analisados apenas em conjunto.

Caso você opte por não participar da pesquisa, isso não afetará seu tratamento em nenhum aspecto. Caso opte por ser incluído e depois resolva deixar o estudo durante sua realização, também isto não afetará a continuidade do seu tratamento. Queremos que você se sinta livre para escolher a opção que melhor lhe convém.

A participação na pesquisa não acarretará qualquer despesa financeira ao paciente ou a seus familiares.

Todas as informações adicionais referentes a esta pesquisa que o paciente ou seu responsável familiar deseje obter serão prestadas pelo pesquisador responsável antes, durante ou mesmo após o término de sua participação no estudo.

Atenciosamente,

Lécio Rodrigues Ferreira
Pesquisador responsável (CRM-SP 138.006)
Telefones: (16) 3602-2319 – (16) 9305-8230

Prof. Dr. Fernando Bellissimo-Rodrigues
Pesquisador responsável/Orientador
Telefones: (16) 3602-2319

_____

Nome do participante da pesquisa

_____- Data: ____ / ____ /_____

Assinatura do participante ou responsável pelo participante da pesquisa

_____- Data: ____ / ____ /_____

Nome e assinatura do pesquisador responsável pela aplicação do TCLE

APÊNDICE B

Ficha para coleta de dados clínicos e epidemiológicos

Projeto de pesquisa: Avaliação da Eficácia da Sulfadiazina de Prata a 1% para descolonização nasal de portadores de MRSA internados no HCFMRP - USP

DADOS DE INCLUSÃO

- Nome: Registro no HC:
- Sexo: ( ) Feminino (0) Masculino (1) Idade (em anos): _____
- Local de Internação: Data de admissão: ___ / ___ / ___
- Tempo de internação até a inclusão no estudo (em dias): _____.
- Condição clínica à admissão no estudo: *Ausente: (0)* *Presente: (1)*

( ) Diabetes mellitus ( ) IRA/IRC ( ) Hepatopatia crônica
( ) DPOC ( ) Doença cerebro-vascular ( ) Obesidade
( ) Desnutrição ( ) Doença neuro-muscular ( ) HAS
( ) HIV com CD4< 200 ( ) Sd do Intestino Curto ( ) Neoplasia maligna
( ) Doença auto imune ( ) Politrauma recente ( ) Doença coronariana
( ) Infecções: _____
( ) Outras: _____

ACHADOS MICROBIOLÓGICOS ANTES DA INTERVENÇÃO

➢ **Local de isolamento do MRSA**: *Ausente/Não: (0)* *Presente/Sim: (1)*

( ) Hemocultura ( ) Cultura de vigilância da CCIH
( ) Trato respiratório ( ) Urocultura
( ) Líquido peritoneal ( ) Líquido pleural
( ) Pele e partes moles ( ) Ponta de cateter
( ) Líquor ( ) Outros: _____

O agente está ou esteve envolvido em doença clínica: ( )

➢ **Resultado do Primeiro TRIO de Swabs: Investigação (antes da intervenção):**

(1) Swab nasal -> sempre positivo (critério de inclusão)
( ) Swab axilar ( ) Swab perineal/perianal

DADOS OBSERVADOS DURANTE A INTERVENÇÃO

- Uso de antimicrobianos anti-MRSA durante intervenção: NÃO ( ) SIM ( )
  Em caso positivo*: Não: (0) Sim: (1).*
  ( ) Quinolonas ( ) Aminoglicosídeos ( ) Glicopeptídeos
  ( ) Linezolida ( ) Daptomicina ( ) Rifampicina
  ( ) SMX-TMP ( ) Tetraciclinas ( ) Clindamicina
  ( ) Macrolídeo ( ) Cloranfenicol/Tianfenicol
- Uso de antissépticos bucais: ( )
- Cirurgia torácica/abdominal recente: ( )
- Uso de corticoesteróides*: ( )
- Uso de outros imunossupressores: ( )
- Contraindicação para cabeceira elevada: ( )
- Uso de Cateter Venoso Central: ( ) Tempo de utilização de CVC (em dias): _____.
- Uso de outros dispositivos invasivos: ( ). *Não: (0) Sim: (1)*
  ( ) Ventilação mecânica invasiva ΔT (em dias) de VM durante a intervenção: _____.
  ( ) Traqueostomia
  ( ) SNG ou SNE
  ( ) Sondagem vesical de demora ΔT (dias) uso SVD durante a intervenção :____ ____.
  ( ) Sondagem vesical intermitente
- Presença de vômitos e/ou aspiração: ( )

DADOS DA INTERVENÇÃO

☒ Número da alocação no experimento: _____ Grupo experimental ( ) [Após revelação dos grupos]

☒ Número de aplicações da sulfadiazina da prata1% checadas na prescrição: ( )

DESFECHOS OBSERVADOS

(DESFECHO PRINCIPAL): Avaliar descolonização MRSA nos grupos

➢ **Resultado do SEGUNDO TRIO de Swabs: até 48h após intervenção (Descolonização)**

( ) Totalmente efetiva - (todos swabs negativos - PD)

( ) Parcialmente efetiva - (swab nasal negativo após PD, mas outro swab positivo)

( ) Inefetiva - (swab nasal positivo após PD)

➢ **Resultado do TERCEIRO TRIO de Swabs: Uma sem. após intervenção (Recolonização)**

( ) Não ( ) Sim ( ) Não se aplica (= 9). Se resposta positiva, marcar o sítio:

( ) Nasal ( ) Axilar ( ) Perineal

(DESFECHO SECUNDÁRIO): Avaliar incidência de IRAS até alta – ICS/ PNM/ Inf. pele e p. moles

☑ Ocorreu alguma **IRAS** causada por MRSA durante a intervenção ou até 1 sem. após a alta:

( ) *Não (0) - Sim (1)* . Se resposta positiva, responder questões abaixo:

- ( ) Infecção respiratória: *Não (0) - Sim (1)*

  ( ) PAV ( ) PNM ( ) Traqueobronquite ( ) Sinusite

- ( ) Infecção de Pele e partes moles: *Não (0) - Sim (1)*

  ( ) Celulite ( ) Abscesso cutâneo/subcutâneo ( ) ISC

  ( ) Infecção de pele relacionada ao CVC ( ) Infecção em úlcera cutânea

- ( ) Infecção de corrente sanguínea/endocardite: *Não (0) - Sim (1)*

  ( ) IPCS relacionada a CVC ( ) IPCS **não** relacionada a CVC ( )Endocardite

⌛ Tempo decorrido (em dias) entre a admissão no estudo e o 1º episódio de IRAS (sobrevida livre de IRAS): _____.

⌛ Tempo decorrido entre a admissão no estudo e a alta (em dias): _____.

⌛ Tempo de antibioticoterapia sistêmica após a intervenção (PD), em dias: _____.

☑ Desfecho final da internação hospitalar: *Não (0) - Sim (1)*

( ) Alta médica

( ) Óbito relacionado à IRAS por MRSA desenvolvida durante o estudo

( ) Óbito não relacionado à IRAS por MRSA desenvolvida durante o estudo

EVENTOS ADVERSOS DO AGENTE EM ESTUDO

Não (0) - Sim (1)

☹ ( ) Irritação nasal ( ) Obstrução nasal

☹ ( ) Hipersensibilidade local à sulfa ( ) Rash cutâneo pela clorexidina

☹ ( ) Leucopenia transitória

☹ ( ) Outros. Descrever: _____.

Codificação das questões

1) *Politrauma recente: considerado o motivo da atual internação : (0) não (1) sim*

2) *Cirurgia torácica/ abdominal recente: até 15 dias antes da inclusão no estudo*

3) *Uso de corticosteroides: uso sistêmico de prednisona ≥ ½ mg/kg/dia ou equivalente*

4) *Uso de outros imunossupressores*: quimioterápicos, imunoglobulinas*

5) *Critério VM: menos de 24 horas fora da VM.*

Anexos

ANEXO I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de eficácia da aplicação nasal de sulfadiazina de prata para descolonização de pacientes portadores de Staphylococcus aureus resistentes à meticilina em ambiente hospitalar

Pesquisador: Lécio Rodrigues Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19473813.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 418.102

Data da Relatoria: 03/10/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se do Projeto de Pesquisa de Mestrado do aluno Lécio Rodrigues Ferreira. Estudo experimental randomizado, controlado com placebo e duplo cego, que pretende avaliar a eficácia da aplicação intranasal de sulfadiazina de prata na descolonização de pacientes hospitalizados e portadores de Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA). Serão avaliados 100 pacientes internados com colonização nasal para MRSA, que serão aleatoriamente sorteados para receber terapia de descolonização nasal com sulfadiazina de prata ou placebo por 5 dias consecutivos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da aplicação intranasal de sulfadiazina de prata na descolonização de pacientes hospitalizados e portadores de MRSA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Um risco potencial é a reação adversa ao uso de sufaldiazina de prata ou ao uso de clorexidinadegermante. O TCLE garante ao voluntário que se o tratamento causar reações alérgicas, o uso da substância será interrompido imediatamente, o problema será avaliado pela

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

equipe médica responsável e será assegurado o direito de receber o tratamento adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Projeto de Pesquisa é bem redigido, bem como o TCLE, sendo adequadamente atendidas as modificações solicitadas no parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores adequadamente apresentam o orçamento, a folha de rosto, nova versão do TCLE e os demais documentos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

A pesquisa deve atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes de acordo com a Resolução CNS nº 466/2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa Versão II de 25/09/2013 assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão II de 25/09/2013 podem ser considerados aprovados.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 418.102

RIBEIRAO PRETO, 08 de Outubro de 2013

Assinador por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br