MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

MANUELA DA COSTA MEDEIROS

BACTEREMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UMA UNIDADE DE CARDIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO: DESFECHOS E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE.

RIO DE JANEIRO
2024

MANUELA DA COSTA MEDEIROS

BACTEREMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UMA UNIDADE DE CARDIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO: DESFECHOS E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientadora: Profª Drª Cristiane da Cruz Lamas

RIO DE JANEIRO

2024

M488b Medeiros, Manuela da Costa.

Bacteremia por *staphylococcus aureus* em uma unidade de cardiologia do Rio de Janeiro: desfechos e fatores associados à mortalidade / Manuela da Costa Medeiros – Rio de Janeiro, 2024.

96 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiologia – INC)

1. Bacteremia; cardiopatas. 2. *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina. 3. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina 4. Próteses valvulares valvares cardíacas. 5. Endocardite 6. Mortalidade. I. Título.

MANUELA DA COSTA MEDEIROS

BACTEREMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM UMA UNIDADE DE CARDIOLOGIA DO RIO DE JANEIRO: DESFECHOS E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em: 19/12/2024.

Banca Examinadora:
Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal
Membro interno-Presidente
Instituto Nacional de Cardiologia

_____

Profª. Drª. Helena Cramer Veiga Rey
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

_____

Profº. Drª. Marcela de Faria Ferreira
Membro externo
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

_____

Profº. Drº. Grazielle Villas Bôas Huguenin
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

_____

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes
Membro externo (suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

_____

Para Iolanda, minha fonte de vida.

AGRADECIMENTOS

À generosidade da Vida, pelos desafios dos momentos vividos até aqui.

À minha mãe, Gertrudes Costa, e ao meu irmão, Lucas Medeiros: minhas bases para educação e persistência (“vá estudar”).

Ao meu pai, Manoel Ramalho (*in memoriam*), por sempre acreditar no meu potencial de escrever.

Ao meu companheiro, Daniel Cavalcanti, por ser minha fonte embebida de aconchego e de amor, além de ser meu ombro amigo em muitas horas.

À minha orientadora, Cristiane Lamas, por me abraçar desde o R1 e seguir comigo até aqui; agradeço a amizade e por não desistir de mim.

Ao Diego Deveza, pelo compromisso e pela disposição com o projeto.

Ao Marcelo Goulart, pela disponibilidade para tirar minhas dúvidas sobre estatística.

Às equipes do PAT/Ambulatório/INI, por serem apoio nos meus momentos de inseguranças e desespero.

Ao INC e aos pacientes, cujos prontuários pude estudar para o nascimento desta dissertação: minha gratidão pelo conhecimento adquirido.

O mundo é uma montanha, e nossos feitos, vozes;
As vozes têm ecos; a nós elas voltarão.
Rumi

“De um dia para o outro a nossa casa está menor, e a vida, tão maior

Porque agora somos três...”

(Vãozinho – Cadu Corrêa e Daniel Cavalcanti)

RESUMO

Introdução: A infecção por *Staphylococcus aureus* pode ocorrer na comunidade ou em locais de assistência à saúde. A bacteremia por *S. aureus* (BSA) tem alta morbimortalidade se não detectada o mais precocemente possível e pode resultar em infecções complicadas na presença de próteses e dispositivos. **Objetivo:** Descrever características clínico-epidemiológicas e fatores associadas ao óbito em pacientes adultos com BSA internados no Instituto Nacional de Cardiologia de janeiro de 2013 a dezembro de 2020. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes adultos com BSA identificada no laboratório de Microbiologia do INC. Os dados foram coletados e armazenados em REDCap. Análise estatística realizada com o programa Jamovi versão 1.2.2. **Resultados:** Incluídos 120 pacientes, 67.5% eram do sexo masculino, com idade mediana de 63 (IIQ 52.7-70) anos. Comorbidades frequentes foram coronariopatia (57.1%), valvopatia (56.7%), insuficiência cardíaca (55%), diabetes mellitus (41.7%) e doença renal crônica (DRC) 41.2%; 53/86 (61.6%) haviam passado por cirurgias ou procedimentos no ano anterior à BSA. Alterações laboratoriais importantes foram os valores de creatinina (1.69mg/dL - IIQ 1.1-3.1) e o de proteína C reativa (17.1mg/dL – IIQ 9.7-27.4). *S. aureus* sensível à meticilina predominou (77.5%) e ocorreram 22/120 (18.3%) casos de endocardite infecciosa (EI). Os focos de EI foram válvula nativa (6/22), prótese valvar (5/22), infecção de corrente sanguínea (4/22), pele e tecido subcutâneo (4/22) e marcapasso (3/22). Necessitaram de terapia intensiva 77/120 (64.2%) por 13 [7-26] dias e ocorreram 70 (58.3%) óbitos intra-hospitalares, dos quais 27.1% relacionados diretamente à BSA, sendo infecção primária de corrente sanguínea e pneumonia as infecções mais frequentes. Comorbidades associadas ao óbito na análise bivariada foram insuficiência cardíaca (IC) (OR 2.87, IC 95% 1.35-6.09, *p*=0.005) e doença renal crônica (DRC) (OR 2.26, IC 95% 1.05-4.88, *p*=0.035). Na análise multivariada, creatinina (OR 1.85, IC 95%: [1.30 – 2.64], p<0.001) e idade (OR 1.03, IC 95% 1.0–1.06, p=0.017) foram fatores associados a óbito. Não houve recaída ou uma nova infecção por *S. aureus* em 180 dias. **Conclusões:** A mortalidade por BSA foi elevada. Fatores relacionados a óbito intra-hospitalar foram IC, DRC creatinina elevada e idade avançada.

Palavras-chave: bacteremia; cardiopatias; *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; próteses valvulares valvares cardíacas; endocardite; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: *Staphylococcus aureus* infection may occur in the community or in healthcare settings. *S. aureus* bacteremia (SAB) has high morbidity and mortality if not detected as early as possible and may result in complicated infections in the presence of prostheses and devices. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological characteristics of adult patients with SAB hospitalized at the National Institute of Cardiology from January 2013 to December 2020 and to identify factors associated with in-hospital mortality. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective study by review of medical records of adult patients with SAB identified in the Microbiology Laboratory Data were collected and stored in REDCap. Statistical analysis was performed using Jamovi software version 1.2.2. **Results:** A total of 120 patients were included, 67.5% were male, with a median age of 63 (IQR 52.7–70) years. Frequent comorbidities included coronary artery disease (57.1%), valvular heart disease (56.7%), heart failure (55%), diabetes mellitus (41.7%), and chronic kidney disease (41.2%); 53/86 (61.6%) had been submitted to surgery or procedures in the past year. Important laboratory abnormalities were creatinine levels (1.69 mg/dL - IQR 1.1–3.1) and C-reactive protein (17.1 mg/dL – IQR 9.7–27.4). Methicillin-sensitive *S. aureus* predominated (77.5%), and infective endocarditis accounted 22/120 (18.3%) cases. The sites of IE were native valve (6/22), prosthetic valve (5/22), bloodstream infection (4/22), skin and subcutaneous tissue (4/22), and pacemakers (3/22). A total of 77/120 (64.2%) patients required intensive care for 13 [7-26] days, and 70 (58.3%) in-hospital deaths occurred, of which 27.1% were directly related to SAB, with pneumonia and primary bloodstream infection being the most frequent Comorbidities associated with in hospital death on bivariate analysis were heart failure (HF) (OR 2.87, 95% CI 1.35–6.09, p=0.005) and chronic kidney disease (CKD) (OR 2.26, 95% CI 1.05–4.88, p=0.035). In multivariate analysis, creatinine (OR 1.85, 95% CI: [1.30–2.64], p<0.001) and age (OR 1.03, 95% CI 1.0–1.06, p=0.017) were associated with death. No relapses or new *S. aureus* infection were seen after 180 days of follow up. **Conclusions:** Mortality from SAB was high. Factors associated with in-hospital death were heart failure, chronic kidney disease, increased creatinine levels, and older age.

Keywords: bacteremia; heart diseases; methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; cardiac valve prostheses; endocarditis; mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critérios modificados de Duke para o diagnóstico de EI (adaptado de Li et al 2000 e Fowler et al 2003). 30
Quadro 2 - Avaliação dos critérios maiores e menores conforme os Critérios modificados de Duke (adaptado de Li et al 2000). 31
Figura 3- Desenho do Estudo..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, comorbidades e medicamentos pré-admissão hospitalar de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020. 45
Tabela 2 - Cirurgias e procedimentos pregressos aos quais 86 pacientes com BSA foram submetidos, INC 2013-2020..... 47
Tabela 3 - Sinais vitais e perfil laboratorial no momento da coleta da hemocultura de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020. 48
Tabela 4 - Perfil de sensibilidade de isolados de 120 pacientes com BSA e antimicrobianos predominantemente utilizados. INC 2013-2020. 50
Tabela 5 - Principais focos da bacteremia de 120 pacientes com bacteremia por S. aureus, INC 2013-2020. 51
Tabela 6 - Principais infecções relacionadas à persistência de hemocultura positiva por S. aureus, INC 2013-2020..... 52
Tabela 7 - Cenários de aquisição e perfil de resistência da endocardite infecciosa dentre os pacientes com BSA, INC 2013-2020. 52
Tabela 8 - Características da internação Necessidade de CTI em terapia intensiva após diagnóstico de 120 em pacientes com BSA, INC 2013-2020. .. 53
Tabela 9 - Desfechos de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020. 54
Tabela 10 - Análise de variáveis dicotômicas de pacientes que evoluíram ao óbito intra-hospitalar com hemoculturas positivas para S. aureus no período de internação hospitalar, INC 2013 – 2020. 55
Tabela 11 - Análise de variáveis contínuas de 70 pacientes que evoluíram ao óbito na internação hospitalar por com BSA, INC 2013 – 2020. 55
Tabela 12- Análise de variáveis relacionadas ao foco da BSA em pacientes que evoluíram ao óbito na internação hospitalar, INC 2013 – 2020. 56
Tabela 13 - Análise de variáveis de pacientes com hemoculturas positivas para S. aureus que evoluíram ao óbito e que necessitaram de CTI na internação hospitalar, INC 2013 – 2020. 57
Tabela 14- Fatores associados ao óbito intra-hospitalar. Análise final após regressão logística binominal de características associadas ao óbito de pacientes diagnosticados com BSA, INC 2013-2020. 57

Tabela 15 - Análise de variáveis dicotômicas de 11 pacientes com BSA que evoluíram ao óbito em 180 dias após período de internação hospitalar, INC 2013 – 2020. 58
Tabela 16 - Análise de variáveis de 11 pacientes que evoluíram ao óbito após 180 dias da alta hospitalar por BSA. INC 2013 – 2020. 58
Tabela 17 - Análise de variáveis relacionadas ao foco da BSA em 11 pacientes que evoluíram ao óbito após 180 dias de internação hospitalar, INC 2013 – 2020. 59
Tabela 18 - Análise de variáveis de 11 pacientes com BSA que evoluíram ao óbito e que necessitaram de CTI após 180 dias de internação hospitalar. INC 2013 – 2020. 59
Tabela 19 - Resumo de variáveis de estudos bibliográficaspublicados utilizadoas para a discussão de BSA, INC 2013-2020. 61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BSA	Bacteremia por *Staphylocccus aureus.*
Bpm	Batimentos por minuto.
CA-MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado à comunidade (do inglês, Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*).
CDI	Cardioversor-desfibrilador implantável.
CG-MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina de genótipo comunitário (do inglês, Community-genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).
CIM	Concentração inibitória mínima.
Cr	Creatinina.
CTI	Centro de terapia intensiva.
DCEI	Dispositivo cardíaco eletrônico implantável.
DIV	Dispositivo intravascular.
DM2	Diabetes mellitus tipo 2.
DRC	Doença renal crônica.
ETE	Ecocardiograma transesofágico.
ETT	Ecocardiograma transtorácico.
EI	Endocardite infecciosa.
FC	Frequência cardíaca.
GISA	*S. aureus* com sensibilidade intermediária a glicopeptídeo (do inglês, glycopeptide-intermediate resistance *Staphylococcus aureus*).
HA-MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado a assistência à saúde (do inglês, healthcare-associated Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*).
HAS	Hipertensão arterial sistêmica.
Hb	Hemoglobina.
Ht	Hematócrito.
HD	Hemodiálise.
IC	Insuficiência cardíaca.
ICS	Infecção de corrente sanguínea.

ICSRC	Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter.
IL	Interleucina.
Irpm	Incursões respiratórias por minuto.
LPV	Leucocidina Panton-Valentine.
mmHg	Milímetros de mercúrio.
MPP	Marcapasso permanente.
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (do inglês, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).
MSSA	*Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (do inglês, Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*).
PAS	Pressão arterial sistólica.
PAD	Pressão arterial diastólica.
PAM	Pressão arterial média.
PCR	Proteína C reativa.
PET-CT	Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (do inglês, Positron Emission Tomography – Computed Tomography).
VISA	*Staphylococcus aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina (do inglês, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*).
VM	Ventilação mecânica.
VRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (do inglês, Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*).

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO** 19

1.1 HISTÓRICO 19

1.2 *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 19

1.2.1 Propriedades gerais 19

1.2.2 Hemocultura, isolamento e identificação do S. aureus 20

1.2.3 Testes de sensibilidade a antibióticos (antibiograma) 21

1.2.4 Colonização 22

1.2.5 Patogênese *S. aureus*-Hospedeiro 23

1.2.6 Patogênese na bacteremia 25

1.2.7 Resistência aos antibióticos 25

1.2.8 Doenças provocadas por *S. aureus* 27

1.2.9 Tratamento da bacteremia por *S. aureus* 32

1.3 COMORBIDADES DOS PACIENTES INTERNADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA 33

1.3.1 Insuficiência cardíaca 33

1.3.2 Paciente com dispositivos/EI/prótese 34

1.3.3 Dispositivos intravenosos **35**

1.3.4 Doença renal crônica 35

1.3.5 Mediastinite 36

1.3.6 Osteomielite de esterno **36**

2 JUSTIFICATIVA 38

3 OBJETIVOS 39

3.1 GERAL 39

3.2 ESPECÍFICOS 39

4 MATERIAL E MÉTODOS 40

4.1 DESENHO DO ESTUDO 40

4.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO 40

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 40

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 40

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO 40

4.6 HEMOCULTURA E IDENTIFICAÇÃO DO *S. AUREUS* 41

4.7 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS 41

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA 42
5 RESULTADOS 44
5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E COMORBIDADES 44
5.2 CIRURGIAS E PROCEDIMENTOS PRÉVIOS 46
5.3 NOVAS CIRURGIAS NO PERÍODO INTRA-HOSPITALAR 47
5.4 PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL 48
5.5 EPIDEMIOLOGIA E SENSIBILIDADE DO *S. AUREUS* 48
5.6 PRINCIPAIS FOCOS DE BACTEREMIA POR *S. AUREUS* 50
5.7 PERSISTÊNCIA DE HEMOCULTURAS POSITIVA 51
5.8 ENDOCARDITE INFECCIOSA E MEDIASTINITE 52
5.9 NECESSIDADE DE TERAPIA INTENSIVA 53
5.10 MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR POR BSA E ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS 53
5.11 MORTALIDADE APÓS 180 DIAS DA ALTA HOSPITALAR 57
6 DISCUSSÃO 60
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E COMORBIDADES: 62
6.2 PERFIL LABORATORIAL 63
6.3 EPIDEMIOLOGIA 63
6.4 PRINCIPAIS FOCOS DA BACTEREMIA POR *S. AUREUS* 64
6.5 RESISTÊNCIA DO *S. AUREUS* E TRATAMENTO: 65
6.6 MORTALIDADE POR BSA 66
6.7 LIMITAÇÕES E FORÇAS DO ESTUDO 67
7 CONCLUSÕES 68
REFERÊNCIAS 69
APÊNDICES *78*
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO REDCAP 78
ANEXOS *93*
ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA 93

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Em 1880, Alexander Ogston (1844-1929), cirurgião escocês, encontrava-se insatisfeito com a quantidade de mortes após cirurgias em seu local de trabalho. Não compreendia a presença de supuração, prontamente associada ao insucesso das cirurgias. Contemporâneo de Joseph Lister, o qual introduziu suas técnicas de assepsia cirúrgica, Ogston percebeu a redução da presença de pus nos tecidos e, então, levantou a hipótese de que a supuração teria, como causa, algum germe, confirmada pela investigação microscópica de abscessos. Aos germes encontrados, deu-lhes o nome de *micrococci,* que também foram evidenciados no sangue, sugerindo uma “complicação” devida à formação do abscesso e a disseminação hematogênica do mesmo (1).

Ogston, em 1882, observou que dois tipos de germes compunham a putrefação, aos quais chamou de *streptococcus* (formato de cadeia) e *staphylococcus* (formato de cacho de uva). Acreditava, ainda, que os *micrococci* se multiplicavam no sangue, acarretando septicemia, porém sugeria que o sangue nunca seria o foco da doença, mas, sim, apenas um fermento para o crescimento dos germes. Defendia, inclusive, o não uso de medicamentos para curar o sangue (2).

Já, em 1884, Friedrich Julius Rosenbach conseguiu formalmente isolar duas espécies do gênero Staphylococcus: *S. aureus* e *S. albus* (1,3,4), aprimorando o trabalho de Ogston.

Em 1955, vários estudos físico-químicos comprovaram a diferença entre *staphylococci* do *micrococci*, principlamente devido à forma com que cada grupo de bactéria utiliza o oxigênio, sendo o primeiro anaeróbio facultativo e o segundo, aeróbio obrigatório (5). Já, na década de 60, houve estudos genéticos a partir da composição do DNA dos *Staphylococcus* (6). A partir da década de 70, mais espécies pertencentes ao gênero *Staphylococcus* foram descobertas, compondo, atualmente, cerca de 36 espécies e subespécies (3).

1.2 *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

1.2.1 Propriedades gerais

Em 1935, foram descritas as primeiras características do *S. aureus*, confirmadas posteriormente: bactérias com padrão aeróbio e anaeróbio

facultativo, com crescimento em 24 horas a 37°C, em caldo ou ágar simples, apresentando colônias de coloração acinzentada até amarelo-ouro. As bactérias são esféricas de aproximadamente 0,7-1,5µm de diâmetro, coloração Gram positiva, arranjadas aos pares, ou em tétrades, pequenas cadeias ou em cachos de uvas, imóveis, não formam esporos e são não encapsuladas (3,4,7).

A parede celular do *S. aureus* é composta por uma camada homogênea, porém não tão densa, de elétrons, além de peptídeoglicano (cerca de 50%), ácido teicoico e proteínas. O peptideoglicano tem atividade semelhante à endotoxina, a qual estimula a liberação de citocinas, ativa os macrófagos e plaquetas, além de estimular a cascata de reações para a coagulação intravascular disseminada (8). Algumas das proteínas da parede celular podem funcionar como adesinas, as quais promovem aderência às células ou tecidos do hospedeiro, além de possuírem a capacidade de favorecer respostas de evasão imunológica e evitar, assim, a fagocitose (9). A destruição celular pode ser facilitada através das enzimas produzidas por *S. aureus*, como a protease, lipase e hialuronidase. Há, ainda, a beta-lactamase, localizada na membrana citoplasmática, responsável pela inativação da penicilina e resistência a este fármaco (8).

1.2.2 Hemocultura, isolamento e identificação do S. aureus

Após a suspeita de bacteremia, deve ser realizada a coleta de hemocultura, a qual é obtida através de punção venosa periférica ou de acesso intravenoso recém-invadido e de curta permanência. A coleta deve ocorrer de forma asséptica, realizada com produtos alcoólicos, e de preferência antes de iniciar antibioticoterapia. Dois pares de hemoculturas devem ser coletados em sítios diferentes: cada par é composto por um frasco para aeróbio e outro para anaeróbios, e cada frasco deve conter cerca de 20mL de sangue do paciente. Estudos sugerem que dois pares de hemoculturas apresentam cerca de 80% de sensibilidade para o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea (ICS), enquanto que três ou quatro pares, 99% (10,11).

A realização de testes para identificar presuntivamente *S. aureus* inicia-se com a semeadura do sangue coletado em placa de ágar sangue de carneiro. As colônias estafilocócicas são maiores, convexas e de coloração branco a amarelo. Outras cepas bacterianas podem crescer neste meio, como, por

exemplo, os estreptococos. Para diferenciá-los, como citado anteriormente, é realizada a prova da catalase, que consiste em colocar água oxigenada a 3% em uma pequena colônia. Caso haja a formação de bolhas, pressupõe-se que a bactéria em crescimento seja *Staphylococcus*. Para a identificação de *Staphylococcus*, realiza-se a prova da coagulase, cujo resultado será positivo ou negativo. *S. aureus* possui a coagulase na superfície da parede celular que reage com o fibrinogênio do plasma, transformando-o em fibrina (7,8,12).

Além da realização de testes, métodos de culturas automatizados surgiram para a detecção de microrganismos. Um exemplo amplamente utilizado é o BACTEC que se baseia na captura de gás carbônico devido à multiplicação do microrganismo. Após a detecção do gás, uma alíquota da hemocultura é retirada e é feito o Gram da amostra (13). Outra tecnologia é o sistema BacT/Alert (bioMérieux, França) e o patógeno é avaliado pelo VITEK2, que utiliza metodologia colorimétrica para a identificação e turbidimétrica para o antibiograma (14).

Outra tecnologia utilizada para identificar as bactérias nos frascos de hemocultura é o MALDI-TOF (*Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight)*: consiste em uma matriz polimérica irradiada com um laser que vaporiza a amostra e gera ionização de moléculas dos frascos. Elas são aspiradas e levadas até um detector; o tempo de a molécula realizar esse percurso permite a formação de um gráfico, para identificação de microrganismos (15).

1.2.3 Testes de sensibilidade a antibióticos (antibiograma)

Após o isolamento da cepa estafilocócica, é necessário realizar o teste de sensibilidade antimicrobiana, o qual irá revelar, por meio de exposição a concentrações-padrão do fármaco, a vulnerabilidade da bactéria. É utilizado, para isso, o método semiquantitativo, que irá definir a concentração inibitória mínima (CIM) que inibe o crescimento bacteriano. Descreve-se a CIM através de um valor numérico, transcrito em sensível, resistente e intermediário (16).

O antibiótico pode ser avaliado através do método de diluição (em meio líquido) ou disco-difusão. No método de disco-difusão: são colocados discos de difusão na placa de ágar, após a identificação da bactéria, os quais contêm

antibiótico em distintas concentrações. Lê-se o resultado em 48 horas e determina-se, assim, a CIM (17,18).

Já o método de microdiluição em caldo é o padrão ouro para a determinação da sensibilidade das bactérias; é um método bastante laborioso e fornece CIM, principalmente para bactérias como S*. aureus (19)*.

Uma outra tecnologia é o Etest (bioMérieux, França): é utilizada uma fita plástica e avalia-se o gradiente do antimicrobiano (19).

A maioria das cepas de *S. aureus* são produtoras de penicilinases, que inibem a ação das penicilinas, como a benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina e piperaciclina. Algumas cepas ainda podem ter apenas a penicilinase e serem sensíveis à cefoxitina (CIM <4mg/L), permitindo o uso de inibidores de beta-lactamases, como, por exemplo, clavulanato, sulbactam e tazobactam; a sensibilidade à cefoxitina, entretanto, não permite o uso de outras cefalosporinas, como a ceftazidima, ceftazidima-avibactam e ceftolozane-tazobactam, pois ainda não há pontos de corte para as infecções estafilocócicas. Quando há resistência à oxacilina, determinada por CIM ≥ 2mg/L, e à cefoxitina (CIM ≥ 4mg/L), há também resistência à meticilina, muito provavelmente pela presença do gene *mecA*. Se a cepa estudada é resistente à cefoxitina, também o será para os carbapenêmicos (18).

A análise dos glicopeptídeos é feita em microdiluição em caldo. Se a CIM é ≥ 2mg/L para vancomicina, é uma cepa resistente à vancomicina, e pode haver resposta clínica insatisfatória a este antibiótico. As fluorquinolonas são pouco testadas, sendo a mais utilizada na triagem a norfloxacina, que irá determinar se há ou não resistência a esta classe de antibióticos. Uma vez sensível, deve-se relatar susceptibilidade também à moxifloxacina e aumento da susceptibilidade ao ciprofloxacino e ao levofloxacino (18).

1.2.4 Colonização

S. aureus é uma bactéria comensal oportunista do ser humano capaz de colonizar de forma assintomática, estando presente em cerca de 30% da população humana (20,21). A bactéria localiza-se nas narinas (reservatório primário), faringe, axilas, vagina ou superfícies cutâneas lesionadas (8). A colonização não é prejudicial ao hospedeiro (22) e a disseminação entre indivíduos ocorre através de contato com secreções cutâneas infectadas,

secreção nasal ou, ainda, pelas mãos (23) e superfícies contaminadas, como jaleco, canetas e celulares (24,25).

Os portadores são normalmente homens, diabéticos, pacientes hospitalizados, e indivíduos que fazem hemodiálise (HD) (21).

Rotineiramente pacientes hospitalizados são submetidos à coleta de *swab* nasal na admissão para avaliar se há colonização por MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), pois a colonização por MRSA aumenta o risco de infecção, e cepas que causam infecção são as da colonização em até 50 a 80% dos casos (26).

O MRSA pode colonizar o indivíduo por muitos meses ou anos antes de causar alguma infecção mesmo após alta hospitalar. O paciente retorna à comunidade e, então, após um novo quadro infeccioso, ocorre a dificuldade em estabelecer a real prevalência da cepa relacionada à comunidade. Formam-se, então, três grupos de indivíduos que podem desenvolver infecção por MRSA: pessoas sem fatores de risco aos cuidados de saúde; pessoas com fatores de risco associado ao cuidado da saúde; e indivíduos com infecções nosocomiais (27).

1.2.5 Patogênese *S. aureus*-Hospedeiro

A partir da quebra de barreiras do tecido cutâneo ou mucoso, *S. aureus* acessa a corrente sanguínea ou tecidos subjacentes. A presença de material estranho, como cateteres intravenosos ou próteses valvares cardíacas, também é fonte para a proliferação estafilocócica, uma vez que é criado um meio rico em fibrinogênio e plaquetas o qual contribui para a adesão da bactéria (7,12).

Após a entrada do *S. aureus* na corrente sanguínea, a bactéria adere avidamente às células endoteliais através da ligação adesina-receptor. O endotélio consegue fagocitar *S. aureus*, protegendo-o dos mecanismos bactericidas (8). Através da quimiotaxia por substâncias produzidas pelas células endoteliais, como a interleucina 8 (IL-8), os neutrófilos conseguem chegar ao local em que a bactéria se encontra, mais substâncias pró-inflamatórias são liberadas, inclusive pelos próprios *S. aureus*, os quais liberam inúmeras toxinas (toxina 1, enterotoxina A e B). Os neutrófilos, com sua atividade bactericida, liberam outras substâncias as quais ativam a transdução de sinais prolongadores da sobrevivência celular, direcionam o aumento substâncias produtoras de

quimiocinas e citocinas e, consequentemente, ocorre a liberação de grânulos para a destruição estafilocócica. Para haver o controle de neutrófilos no tecido infectado, uma linha tênue entre manutenção e apoptose dessas células deve ocorrer, para que, assim, reduza a resposta inflamatória e não ocorra mais a destruição do tecido. Em algumas circunstâncias, *S. aureus* pode evadir-se da resposta imune do hospedeiro, por meio da formação de biofilmes ou de cápsula de polissacarídeo ou, ainda, da produção de substância cuja função é bloquear a ação dos receptores dos neutrófilos (proteína inibitória da quimiotaxia de *Staphylococcus aureus*). Existem, ademais, outros meios pelos quais as cepas estafilocócicas podem evadir-se: a enzima catalase elimina os radicais livres e a produção da estafiloxantina, e o pigmento carotenoide amarelo também é capaz de agir contra as espécies de radicais livres (28).

S. aureus tem a capacidade de secretar várias toxinas: α-toxina, δ-toxina, γ-toxina, superantígenos e toxina epidermolítica (12). A α-toxina é a mais conhecida como fator de virulência do *S. aureus* (20). A toxina se liga aos receptores de inúmeras células-alvo (entre elas, hemácias, pneumócitos, plaquetas, endotélio vascular) e forma poros e consequente destruição celular e inflamação (20,28). Essa toxina gera sintomas de choque séptico em pacientes com quadros graves. Outra toxina é a leucocidina Panton-Valentine (LPV): possui elevada leucotoxicidade, com atividade mais intensa em pele e pulmões, além de ser encontrada em algumas cepas de *S. aureus* associados à comunidade (CA-MRSA) (12). A LPV, em contato com células como monócitos, neutrófilos e macrófagos, resulta em formação de poros nas células de defesa do organismo, provocando, assim, lise celular por ruptura osmótica; em contato com os neutrófilos, ocorre a liberação de ILs e de outros mediadores inflamatórios, responsáveis pela vasodilatação no local da infecção, quimiotaxia para que mais neutrófilos cheguem ao local e ocorra, então, produção de íons superóxido para destruição celular (27).

Além das toxinas, os biofilmes são estruturas formadas a partir de DNA, polissacarídeos e proteínas às quais bactérias como *S. aureus* aderem e crescem. Eles servem como escape da defesa imunológica do hospedeiro e, consequentemente, as cepas ali instaladas tornam-se mais resistentes aos antibióticos e difícil de serem erradicadas. Os biofilmes normalmente são encontrados em estruturas como implantes, em infecções ósseas (osteomielite)

e do endotélio, especialmente valvar (endocardite). Os implantes, como, por exemplo, válvulas cardíacas, marcapassos e cateteres vasculares, possuem, em suas superfícies, fibronectina, a qual é reconhecida por moléculas adesivas das cepas do *S. aureus*. Caso os biofilmes não sejam reconhecidos e eliminados pelo hospedeiro, as bactérias se dispersam e entram na corrente sanguínea, resultando em bacteremia. A presença de infecção nesses tipos de dispositivos requer substituição e mais tempo de internação hospitalar (29).

Não há ainda estudos suficientes que comprovem a proteção a partir de anticorpos contra a infecção estafilocócica (8).

1.2.6 Patogênese na bacteremia

As células de Kupffer (macrófagos hepáticos), juntamente com as plaquetas, são responsáveis inicialmente pela eliminação das cepas de *S. aureus* quando entram na corrente sanguínea, sendo este processo, muitas vezes, suficiente para a eliminação do agente invasor. Pode haver, entretanto, escapes desses macrófagos contendo o microrganismo para outros tecidos próximos, como o peritônio, e para a corrente sanguínea hepática, auxiliando na disseminação sistêmica de *S. aureus* (30).

A bacteremia por *S. aureus* (BSA) é capaz de desencadear a sepse – resposta inflamatória exacerbada do organismo ao componente invasor – na qual há um desequilíbrio entre as respostas pró e anticoagulantes, ocorrendo a coagulação intravascular disseminada com consequente dano ao endotélio, extravasamento de líquido para o espaço intercelular, formação de microtrombos e hipotensão. A partir das lesões no endotélio, ocorre liberação de toxinas, responsáveis por causar mais disfunção endotelial e exacerbação da coagulação (30,31).

1.2.7 Resistência aos antibióticos

A incidência de cepas resistentes vem aumentando ao longo dos anos devido ao fato de que *S. aureus* tem uma capacidade genética de tornar-se resistente a antibióticos (32). Primeiramente, ocorreu a resistência às penicilinas, antibiótico da classe dos beta-lactâmicos, através da produção de enzima penicilinase, uma beta-lactamase codificada pelo gene *blaZ*, na década de 40 (8,23,25,27,33). Já, no final dos anos 50, a meticilina passou a ser usada no

tratamento de *S. aureus* sensível a este antibiótico (MSSA). Em 1961, foi isolada a primeira amostra de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), ao seu congênere, a oxacilina e à maioria dos beta-lactâmicos (32,33).

O mecanismo de resistência dessas cepas ocorre a partir da produção alterada das proteínas ligadoras de penicilina (PBP2a, do inglês Penicillin Binding Proteins), codificada pelo gene *mecA*, que diminui a afinidade das PBPs da parede celular bacteriana às penicilinas e cefalosporinas. Esta cepa é uma das principais causas de óbito por infecção nosocomial, é responsável por cerca de 40 a 70% das infecções por *S. aureus* em centros de terapia intensiva e pode ser chamada, por isso, de adquirido em ambiente hospitalar (HA-MRSA) (8,27). Os principais fatores de risco relacionados ao HA-MRSA são cirurgia, instituição de longa permanência, clínica de diálise ou uso de dispositivos intracardíacos ou intravasculares (25,33).

Em 1990, MRSA alastrou-se na comunidade e, desde então, ocorrem infecções globalmente, com cepas que predominam no local estudado. Alguns exemplos dessas cepas são: complexo clonal 30 HA-MRSA presente na Europa e América do Norte; CA-MRSA USA300 na América do Norte e MRSA associado ao gado (ST398) na Austrália (25).

Além de MRSA, houve também o surgimento de cepas resistentes de forma intermediária à vancomicina, um dos antibióticos utilizados no tratamento de infecções por MRSA: *S. aureus* intermediário à vancomicina (VISA) e *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) (29), posteriormente denominados GISA (*S. aureus* intermediário a glicopeptídeo), pois apresentam resistência intermediária à teicoplanina, outro glicopeptídeo (34).

No começo dos anos 2000, uma outra classe de MRSA foi isolada, o CA-MRSA, a qual é adquirida na comunidade e sem relato de internação hospitalar no último ano e sem fatores de risco de infecção para o MRSA (33). Em relação ao HA-MRSA, CA-MRSA é menos resistente a antibióticos beta-lactâmicos, é susceptível a antibióticos como clindamicina, fluorquinolonas, tetraciclinas e macrolídeos (27), e apresenta produção mais exacerbada de leucocidina Panton-Valentine (32), responsável pela leucotoxicidade, e está mais relacionada a infecções cutâneas necrotizantes (12,33). Algumas cepas de CA-MRSA foram associadas a doenças mais invasivas, como pneumonia, osteomielite, fascite necrotizante, refletindo sobre a maior virulência desse tipo

de bactéria em relação a outras cepas e acomete principalmente indivíduos jovens e saudáveis (24,27). Nos últimos anos, ficou claro que CA-MRSA está presente também nas infecções nosocomiais, não tendo o local de aquisição tanta influência sobre o perfil de sensibilidade (35).

Geneticamente, as cepas de HA-MRSA se agrupam em complexos, denominados CC5 e CC8 e abrigam um cassete cromossômico, denominado *SCCmec* tipos I, II e III; já o CA-MRSA possui o *SCCmec* tipos IV e V e os genes *lukS-PV* e *lukF-PV*, responsáveis pela produção da LPV. Esses genes não são expressos na cepa HA-MRSA. Na América Latina, os primeiros casos de infecções de pele e de tecido subcutâneo e pneumonia necrosante provocados pelo CA-MRSA foram relatados em Montevidéu, Uruguai, nos anos 2000. Um outro genótipo comunitário (CG-MRSA) foi identificado neste país através de infecções de pele. No Brasil, esta cepa foi responsável por cerca de 25% de infecções de pele em crianças e adolescentes; em adultos, no Rio Grande do Sul a incidência desta cepa foi de 8.6%, enquanto em São Paulo, de 4.5% (36).

1.2.8 Doenças provocadas por *S. aureus*

S. aureus é um patógeno versátil em humanos, capaz de provocar inúmeras infecções (37).

1.2.8.1 Infecções de pele e tecido subcutâneo

As infecções de pele causadas por *S. aureus* variam bastante em sua gravidade, desde as mais simples, como foliculite e furúnculo, até mais complexas e com repercussão sistêmica, como abscessos, carbúnculo, celulite, erisipela e piomiosite. A maior parte de casos de infecções de pele e de tecido subcutâneo são manejados ambulatorialmente. Pacientes que necessitam de internação hospitalar evoluem com formas clínicas mais graves, como bacteremia, osteomielite, endocardite e sepse. Fatores de risco considerados para o desenvolvimento dessas infecções de pele são: atividades de contato (creche, serviços militares, esportes); comorbidades como diabetes, doença vascular periférica, feridas crônicas; doença renal crônica (DRC); lesões de pele já preexistentes; colonização prévia pelo *S. aureus*, lesões de pele provocadas por mordeduras ou picadas de animais, feridas traumáticas, arranhaduras, queimaduras. Além dessas, há as feridas iatrogênicas, como as provocadas por

inserções de cateteres vasculares, de dispositivos como marcapassos, e incisões cirúrgicas (38).

1.2.8.2 Bacteremia

Apesar dos avanços médicos, a BSA ainda permanece com alta taxa de morbimortalidade (37,39,40). Nos Estados Unidos, é estimado que ocorram cerca de 250 mil casos de bacteremia nosocomial anualmente (41). A incidência de bacteremia aumentou consideravelmente com o número crescente de cirurgias invasivas, uso de dispositivos intravasculares e imunossupressão (42) e está associada ao aumento de casos de osteomielite vertebral e de endocardite (37).

Todos os casos de bacteremia devem ser classificados em não complicados e complicados. Os critérios que preenchem a BSA não complicada são: exclusão de endocardite; ausência de prótese cardíaca; hemoculturas negativas em 48 a 96 horas após início da antibioticoterapia; ausência de infecções metastáticas (43–46). Já BSA complicada é caracterizada por hemoculturas positivas sem os critérios de BSA não complicada (46).

1.2.8.3 Endocardite infecciosa

A endocardite infecciosa (EI) acomete cerca de 3 a 7 a cada 100.000 pessoas por ano (47) em países desenvolvidos e é uma infecção do endocárdio, afetando principalmente válvulas nativas, mas podendo afetar próteses ou dispositivos intracardíacos (29). *S. aureus* é um dos principais agentes etiológicos da EI em países desenvolvidos, tanto de origem comunitária, nosocomial e relacionada à assistência à saúde não hospitalar, principalmente devido ao uso de dispositivos intracardíacos, presença de válvulas protéticas, de cateteres de HD e feridas cirúrgicas, afetando particularmente pacientes idosos (47). Há estudos que comprovam que o número crescente de diagnóstico de EI está associado à bacteremia estafilocócica nosocomial, além de estar associada a 30% de todos os casos de EI (48). A mortalidade por EI por *S. aureus* aumentou para 66% e é muito elevada quando comparada com outros patógenos (43).

Em pacientes idosos e não usuários de drogas, o acometimento maior é nas válvulas à esquerda, geralmente já possuem algum espessamento e/ou calcificação valvar, ou lesão prévia, sendo a taxa de mortalidade nessa

população em torno de 20 a 44%. Em pacientes hospitalizados, os cateteres intravasculares são a principal fonte de *S. aureus*, resultando em mortalidade por EI, em torno de 40 a 56% (8).

A EI ocorre devido à formação de trombos infectados por *S. aureus* em valvas cardíacas nativas ou protéticas (30) e provavelmente são o local mais importante de metástase (41). Apresenta início agudo, com quadro clínico de febre alta, mal-estar, alterações na ausculta das bulhas cardíacas (8) resultando em complicações como sepse, abscessos intracardíacos, insuficiência cardíaca congestiva e bacteremia persistente (29). O diagnóstico de EI não é simples: trata-se de uma síndrome e pode aparecer de múltiplas formas e deve ser considerada de acordo com o julgamento clínico (47,49). Utiliza-se, para tanto, os critérios de Duke (50), os quais sofreram modificações recentemente. Os critérios estão apresentados nos quadros 1 e 2 (51)

Quadro 1 - Critérios modificados de Duke para o diagnóstico de EI (adaptado de Li et al 2000 e Fowler et al 2003).

Critérios Maiores	Critérios Menores
1. Microbiológico: - Hemoculturas Positivas para EI: microrganismos típicos consistentes com EI em 2 amostras separadas: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus lugdunensis*; todos os estreptococos, incluindo-se *Abiotrophia* spp, *Granulicatella* sp. e *Gemella*, e excluindo-se *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*; grupo HACEK*; Enterococcus faecalis* OU - Hemoculturas persistentemente positivas: microrganismos não típicos de EI – isolados em pelo menos 3 amostras de hemoculturas coletadas em momentos diferentes. - Sorologia positiva para *Coxiella burnetii* com títulos de anticorpos IgG fase 1 > 1:800 ou *C. burnetii* isolada de uma única hemocultura; - Imunofluorescência indireta com detecção de anticorpos IgM e IgG para *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana* com título de IgG >1:800; - PCR ou outros métodos moleculares positivos no sangue para *Coxiella burnetii, Bartonella* spp ou *Tropheryma whipplei*; - Na presença de material protético intracardíaco, serão considerados critério maior os seguintes microrganismos: Estafilococos coagulase negativo, *Corynebacterium striatum, C. jeikeium, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Cutibacterium acnes*, Micobactérias não tuberculosas (especialmente *M. chimaerae*) e *Candida* spp. **2. Critérios Maiores de Envolvimento endocárdico:** - Imagens ecocardiográficas ou por tomografia computadorizada cardíaca de: vegetações; perfuração de folhetos valvares; aneurisma valvar; abscesso; pseudoaneurisma; fístula intracardíaca OU nova regurgitação valvar OU nova deiscência parcial de valva protética OU - Imagem por 18F-FDG PET/CT com atividade metabólica anormal em válvula nativa ou válvula protética, em enxerto de aorta ascendente (com evidência concomitante de envolvimento valvar), em cabos de dispositivos intracardíacos ou em outro material protético; OU **3. Critérios Cirúrgicos Maiores:** Evidência de endocardite infecciosa documentada pela inspeção visual direta durante cirurgia cardíaca.	**Predisposição:** História de endocardite infecciosa prévia; Prótese valvar; Reparo valvar; Cardiopatia congênita; Regurgitação ou estenose valvar de grau maior que leve de qualquer etiologia; Dispositivos endovasculares; Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva; Uso de droga injetável; **Febre** – Temperatura maior ou igual a 38 graus Celsius documentada; **Fenômenos vasculares**: evidência clínica ou radiológica de êmbolos arteriais, infartos pulmonares sépticos, abscesso cerebral ou esplênico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway, púrpura purulenta; **Fenômenos imunológicos** (fator reumatóide positivo, nódulos de Osler, manchas de Roth ou glomerulonefrite mediada por imunocomplexos); **Evidência microbiológica** que não preencha critério maior; **Critérios de imagem**: captação detectada por 18-FDG PET/CT menos de 3 meses do implante de prótese valvar, de aorta ascendente (com evidência de acometimento valvar), de cabos de dispositivos intracardíacos ou de outro material protético **Critérios de exame físico:** nova regurgitação valvar detectada na ausculta se a ecocardiografia não estiver disponível

Quadro 2 - Avaliação dos critérios maiores e menores conforme os Critérios modificados de Duke (adaptado de Li et al 2000).

EI definitiva é estabelecida na presença de um dos seguintes critérios:	
	Critério Patológico
	Lesões patológicas – Vegetação ou abscesso intracardíaco com sinais de EI ativa em estudo histológico
	Microbiológico – Demonstrado por cultura ou estudo histopatológico de lesões cardíacas
	Critério Clínico (com base nos critérios citados no quadro 1):
	● 2 critérios maiores OU
	● 1 critério maior e 3 critérios menores OU
	● 5 critérios menores
EI possível	
	Presença de 1 critério maior e 1 menor **OU** 3 critérios menores
EI rejeitada	
	Outro diagnóstico confirmado para o quadro **OU**
	Resolução do quadro clínico ocorre antes ou igual a 4 dias do início da antibioticoterapia **OU**
	Sem evidências de EI em autópsias ou cirurgias.

1.2.8.4 Infecções metastáticas

Infecções metastáticas são caracterizadas por serem profundas, à distância e não relacionadas ao local primário da infecção (52). Podem coexistir com a bacteremia e permanecerem como causa de infecção recorrente, principalmente em órgãos como o baço, coração (EI), ossos, articulações e pulmões (8). Em pacientes cuja bacteremia se originou de cateteres intravenosos cerca de 14% apresentaram infecções metastáticas (37). As infecções metastáticas ocorrem em 22 a 50% dos casos de EI. Estudos mostram que vegetações maiores que 1cm na válvula mitral têm mais chances de embolizar (47). É bastante difícil estabelecer o diagnóstico de infecções metastáticas, pois os pacientes podem ser assintomáticos, além de não estar bem definido quais pacientes necessitam de exame de imagem para afastar este diagnóstico (52). Os eventos embólicos reduzem de 13 para 1.2 eventos a cada 1000 pacientes após duas semanas de antibioticoterapia (47).

1.2.8.5 Pneumonia

S. aureus é o agente etiológico responsável por aproximadamente 20% das pneumonias nosocomiais. Pneumonias provocadas por MRSA variam de forma subaguda à fulminante, com formação de abscessos, cavitações e

empiemas; esse tipo de infecção, inclusive, pode ser semelhante à pneumonia provocada pelo MSSA, segundo estudos (35).

As cepas CA-MRSA estão mais relacionadas à pneumonia necrotizante com formação de abscessos devido à LPV. O quadro clínico-laboratorial caracteriza-se por hemoptise, febre alta, hipotensão e leucopenia, além de infiltrados alveolares disseminados. Hemoculturas coletadas são positivas e o paciente evolui com insuficiência respiratória aguda e choque séptico (27).

O diagnóstico precoce é imprescindível para o início da antibioticoterapia. Muitos dos pacientes que internam e necessitam de ventilação mecânica podem estar colonizados por *S. aureus* e dificultar, assim, o diagnóstico entre colonização e infecção. Deve-se realizar cultura de secreção traqueal ou lavado broncoalveolar para o melhor diagnóstico (35).

1.2.8.6 Sepse

Sepse é definida como a presença de disfunção orgânica no contexto da infecção, de acordo com o último consenso de 2016. Há diversos fatores de risco para a sepse, dentre eles: idade avançada, imunossupressão, uso de quimioterápicos e realização de procedimentos invasivos. A pontuação utilizada para classificar a gravidade do quadro é SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment)*, que indica a anormalidade por cada sistema de órgãos. Quanto mais alta a pontuação do SOFA, maior a probabilidade de o paciente evoluir para o óbito (8,53).

1.2.9 Tratamento da bacteremia por *S. aureus*

O tratamento inadequado da BSA pode levar à recidiva da bacteremia e a eventos metastáticos, além do aumento da mortalidade (52).

Em casos de tratamento empírico com antimicrobianos para BSA, vancomicina é o antibiótico de escolha em pacientes graves e com quadros potencialmente fatais enquanto as hemoculturas ainda estão pendentes, pois irá tratar tanto *Staphylococci* coagulase negativa quanto MRSA. Vale ressaltar, entretanto, que a vancomicina terá menor atividade antimicrobiana se a CIM for ≥ 1.5mg/L, podendo ser substituída por daptomicina. Já, em ambientes em que não haja o predomínio de MRSA na comunidade ou em indivíduos menos graves e sem fatores de risco associados ao cuidado com a saúde, o tratamento para

MSSA deve ser realizado, de preferência, com beta-lactâmicos resistentes à beta-lactamase (oxacilina) ou uma cefalosporina de primeira geração, como a cefazolina, podendo ser acrescentado juntamente ao tratamento empírico de MRSA (10,27,54). O uso apenas de vancomicina em bacteremias por MSSA demonstrou mortalidade maior em 35% daqueles que usaram apenas o beta-lactâmico (54). Deve-se atentar que estudos *in vitro* mostraram existência de resistência induzível da clindamicina em 56% dos isolados com resistência à eritromicina. A rifampicina isolada também deve ser evitada devido à rápida seleção de patógenos resistentes (27).

O tratamento antimicrobiano deve ser bem estabelecido: uma vez o paciente com BSA complicada, o tratamento deve durar, pelo menos, quatro a seis semanas, enquanto em BSA não complicada, duas semanas (46,52).

1.3 COMORBIDADES DOS PACIENTES INTERNADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

É sabido que as infeções podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares por vários motivos, dentre os quais estão a produção de toxinas, dano ao endotélio, ativação da cascata de coagulação e consequentemente o desequilíbrio do suprimento do miocárdio. Estudos mostram que há associação entre BSA e infarto agudo do miocárdio (55) e torna-se, então, fundamental conhecer o perfil do paciente internado no Instituto.

1.3.1 Insuficiência cardíaca

Pacientes no INC frequentemente são portadores de insuficiência cardíaca congestiva, sendo esta importante causa de internação. Define-se insuficiência cardíaca (IC) como uma síndrome clínica complexa, em que há qualquer comprometimento estrutural ou funcional de um ou ambos os ventrículos, resultando em alterações do enchimento ventricular e/ou da contratilidade, resultando em alterações da fração de ejeção ou não. O quadro clínico é de fadiga, dispneia e retenção hídrica (56). Estima-se que cerca de 23 milhões de indivíduos no mundo sejam afetados pela IC crônica e, consequentemente, necessitam de internação hospitalar recorrente. Deste modo, há a chance de indivíduos portadores de IC virem a ter BSA, pelo uso de acessos venosos periféricos e profundos para tratamento, ou pela necessidade

de marcapasso, ressincronizadores ou outros dispositivos intracardíacos, evoluindo não só com a gravidade da doença de base, mas, também, com potencial mortalidade da infecção bacteriana (57).

1.3.2 Paciente com dispositivos/EI/prótese

O uso de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), tanto o marcapasso permanente (MPP) quanto os cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDIs), aumentou ao longo dos anos. Os CDIs são utilizados em pacientes portadores de arritmias e com risco de morte súbita, já o MPP, em casos de fibrilação atrial e bloqueio atrioventricular (58,59).

Pode ocorrer infecção primária do DCEI ou secundária por disseminação hematogênica. Pacientes que apresentam BSA podem evoluir com infecção no DCEI em cerca de 45%, com altíssima taxa de mortalidade (58,59). A revisão do DCEI pode contaminar os tecidos da bolsa geradora, a cápsula fibrosa ao redor da bolsa, bem como a superfície do DCEI, o que leva ao aumento da chance de infecção. Pacientes portadores de dispositivos submetidos a mais de uma manipulação apresentaram aproximadamente 20% de chance de desenvolver infecção do DCEI (58). Quando há infecção, é necessária a total retirada do implante, além de iniciar antibioticoterapia para a recuperação do paciente, uma vez que apenas o uso de antimicrobianos está relacionado a aumento da taxa de mortalidade (60). Caso não haja a retirada do DCEI, é provável haver recidiva da bacteremia, além de eventos metastáticos (58).

O diagnóstico de infecção do DCEI é dado a partir de alterações inflamatórias na bolsa geradora ou erosão dos eletrodos geradores através da pele. Em pacientes portadores de DCEI que apresentam BSA, é necessário realizar ecocardiograma transesofágico (ETE) para afastar a infecção do dispositivo (61).

Na presença de bacteremia por *S. aureus* em portadores de DCEI,a EI está presente em aproximadamente 10 a 23% dos casos (59), podendo ocorrer em até 45% dos casos em diferentes estudos (60). A presença de válvula cardíaca protética e de CDI são fatores de risco associados à EI (58), entretanto não se sabe a razão para que haja maior infecção em CDI, provavelmente devido à quantidade de comorbidades que o paciente portador de CDI apresenta quando comparado ao paciente com MPP (59). O diagnóstico de EI nos

dispositivos é baseada em hemocultura positiva e presença de vegetações ou outras alterações estruturais que indiquem EI no ecocardiograma transtorácico (ETT) ou ETE, e tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) (62).

1.3.3 Dispositivos intravenosos

Os dispositivos intravasculares (DIVs) são imprescindíveis aos pacientes que necessitam de administração de medicamentos, nutrição parenteral, fluidos, hemocomponentes, realizar HD e monitorar o estado hemodinâmico (10).

As infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres (ICSRC) dependem do tempo de uso do cateter, bem como da forma como o procedimento foi realizado pelo profissional, da manipulação do cateter por profissionais de saúde e das estratégias adotadas para evitar infecção de cateter (10). É importante notar que nesse tipo de dispositivo ocorre a formação de biofilme, estratégia do *S. aureus* para escapar da resposta imune do hospedeiro (29). Pacientes com esse tipo de infecção podem evoluir com tromboflebite séptica, endocardite, infecções metastáticas e bacteremia (63).

O quadro clínico de ICSRC é sugerido quando o paciente apresenta febre, calafrios ou hipotensão associados ou não a sinais flogísticos próximos ao local de inserção do cateter, sem a presença de outros focos infecciosos. A suspeita é ainda mais elevada quando há disseminação hematogênica e outros órgãos são acometidos na presença de DIVs (10).

1.3.4 Doença renal crônica

Doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade estrutural ou funcional dos rins por mais de três meses. Precisa-se de um ou mais critérios para se fazer o diagnóstico de DRC: microalbuminúria (taxa de excreção de albumina ≥30mg/24 horas); anormalidades nos sedimentos urinários; distúrbios tubulares e eletrolíticos; anormalidades no histopatológico; anormalidades detectadas no exame de imagem ou histórico de transplante renal (64).

Paciente com doença renal crônica em hemodiálise (HD) possui mais chances de apresentar BSA, principalmente se for portador de cateter intravascular tunelizados. Segundo estudos, há cem vezes mais chances desses pacientes apresentarem BSA em relação à população sem comorbidades, além de

possuírem a imunidade prejudicada, sobrecarga de ferro e taxas mais elevadas de colonização por MRSA (43).

1.3.5 Mediastinite

A mediastinite pós-operatória ocorre em cerca de 1 a 3% dos casos de pacientes submetidos à esternotomia e possui elevada mortalidade, de aproximadamente 5 a 35% dos casos (65). Seu diagnóstico parte de inúmeros critérios: isolamento de microrganismo em cultura de tecido do mediastino ou de líquido durante aspiração com agulha; evidência cirúrgica; exame histopatológico compatível com mediastinite; ou febre, dor torácica, instabilidade esternal, drenagem de secreção purulenta da área do mediastino, alargamento de cerca de 7cm do mediastino ao raio-X de tórax ou, então, isolamento na hemocultura de microrganismo (66).

S. aureus é um dos agentes mais comuns cultivados em amostras de mediastino em pacientes com mediastinite após esternotomia (45,67). Hemoculturas positivas para *S. aureus* possuem valor preditivo positivo para o diagnóstico de mediastinite em pacientes que foram submetidos à cirurgia com esternotomia, inclusive apresentando melhor resultado em relação a exames de imagem normalmente utilizados para o diagnóstico da mediastinite (45,68).

Pacientes submetidos a cirurgias cardíacas possuem chances maiores de evoluírem com mortalidade, recidivas da bacteremia através de ferida operatória infectada e complicações metastáticas não cardíacas, como artrite séptica, abscessos pulmonares e epidurais. A EI é uma complicação cardíaca importante em pacientes que evoluem com bacteremia por *S. aureus* associadas ou não à mediastinite após cirurgia cardíaca de troca valvar, por serem as valvas recém implantadas não endotelizadas e suscetíveis à adesão e infecção microbiana (68).

1.3.6 Osteomielite de esterno

S. aureus atinge as arteríolas metafisárias para iniciar a infecção, multiplica-se e forma microabscessos, que podem ocorrer no espaço subperiosteal, na cavidade óssea medular ou no espaço metafisário. O quadro clínico da osteomielite aguda caracteriza-se por dor no local, e alterações de partes moles adjacentes associado à febre e calafrios. As hemoculturas e a

cintilografia óssea são positivas no início da doença. A osteomielite crônica tem duração maior que seis semanas. Geralmente é associada a cirurgias cardíacas, além da diabetes mellitus e doença periférica crônica. A osteomielite de esterno, por exemplo, ocorre após a divisão do esterno para a cirurgia cardíaca, e o material utilizado – cera óssea e sutura com aço inoxidável – serve de meio para proliferação de bactérias adquiridas através da incisão cirúrgica. Como *S. aureus* já faz parte das bactérias que colonizam a pele, torna-se mais fácil seu acesso à ferida operatória, dando início ao quadro de osteomielite. O diagnóstico da osteomielite de esterno é clínico, com necessidade de abordagem cirúrgica para retirada de tecido necrótico e antibioticoterapia endovenosa inicialmente, com tempo total prolongado, de pelo menos 6 semanas (69).

2 JUSTIFICATIVA

No Instituto Nacional de Cardiologia (INC), unidade de referência do Ministério da Saúde para procedimentos de alta complexidade em cardiologia e cirurgia cardíaca, muitos indivíduos internados são submetidos a implante de dispositivos intracardíacos e/ou à cirurgia cardíaca aberta ou ainda a procedimentos percutâneos de inserção de válvulas ou correção de defeitos cardíacos.

Na maior parte das internações, estes indivíduos necessitam de cateteres periféricos ou profundos. Também a utilização de medicamentos como amiodarona e furosemida, flebotóxicos por natureza, tornam maior a chance de eventos adversos relacionados a cateteres periféricos. Em muitas dessas situações, os pacientes podem ter, como intercorrência, infecções locais de cateteres venosos periféricos (com flebite ou celulite) ou de cateteres profundos de curta permanência, com infecção local ou mesmo de corrente sanguínea e, consequentemente, terem prolongado seu período de internação hospitalar devido à antibioticoterapia. Além disso, cateteres de hemodiálise, procedimento utilizado não infrequentemente em pacientes cardiopatas submetidos a cirurgia, são especialmente associados a bacteremias. Por fim, a infecção de partes moles relacionadas a safenectomias podem ocorrer em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, e osteomielite de esterno ou mediastinite são infecções graves que podem ocorrer pós-esternotomia.

Torna-se, então, essencial estudar a bacteremia por *S. aureus*, uma das principais bactérias responsáveis por infecções comunitárias e nosocomiais, que resultam em aumento do tempo de internação e desfechos graves, na população de pacientes cardiopatas. Além disso, é importante avaliar os antibióticos utilizados, assim como o manejo da ferida cirúrgica, e dos dispositivos intracardíacos e próteses valvares afetados. No Brasil, publicações acerca do assunto são escassas e nenhuma delas envolve o cenário de um instituto de cardiologia de alta complexidade.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por *S. aureus* atendidos no INC e avaliar os fatores relacionados ao óbito intrahospitalar.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico, as características clínico-laboratoriais e a presença de cateteres venosos de curta permanência, cateteres de hemodiálise e dispositivos intracardíacos em indivíduos que apresentaram bacteremia por *S. aureus;*
- Avaliar os fatores de risco associados ao óbito;
- Avaliar sobrevida dos pacientes estudados em 180 dias;
- Buscar variáveis associadas a óbito intra-hospitalar e em 180 dias;
- Avaliar se houve recaída ou uma nova infecção por *S. aureus* em 180 dias;
- Avaliar a proporção de bacteremia por *S. aureus* em pacientes cardiopatas que evoluíram para endocardite infecciosa ou infecção de dispositivos;
- Descrever as concentrações inibitórias mínimas dos antibióticos linezolida, daptomicina e vancomicina para MSSA e MRSA;
- Descrever o perfil de sensibilidade ao sulfametoxazol-trimetoprima e à clindamicina do CA-MRSA.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo em um único centro, com pacientes internados no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020, com hemoculturas positivas para *S. aureus*. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia, no dia 8 de março de 2022 (CAAE 55283622.0.0000.5272). Consta anexado a este documento a cópia do parecer (Anexo 1).

4.2 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

Pacientes adultos, com idade igual ou maior a 18 anos, internados no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020, com hemoculturas positivas para *S. aureus*, no Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Trata-se de um hospital de alta complexidade em Cardiologia, no município do Rio de Janeiro, que dispõe de 165 leitos, sendo 60 de centro de terapia intensiva, com 4 mil internações anuais, realização de 1200 cirurgias cardíacas e de 50 mil consultas médicas ambulatoriais.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes identificados pelo laboratório de Microbiologia com crescimento de *S. aureus* em hemoculturas. Para a seleção de prontuários, foram buscados os pacientes adultos internados no INC cujas hemoculturas foram positivas.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes menores de 18 anos ou não internados no INC.

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foi elaborada uma ficha de coleta de dados no REDCap específica para o estudo. As variáveis incluídas foram as seguintes:

a) Variáveis relacionadas ao paciente: sexo, idade, nível de escolaridade, renda mensal, comorbidades, cirurgias pregressas, histórico de alergia a antimicrobianos, presença de próteses valvares ou dispositivos intracardíacos, presença de cateteres de curta permanência, cateter periférico e cateteres de hemodiálise, realização de cirurgia, transplante

cardíaco ou procedimentos durante a internação hospitalar, história de internações prévias, medicações em uso pelo paciente, necessidade de internação em terapia intensiva decorrente da infecção estafilocócica, de uso de aminas, ventilação mecânica, de cirurgia de troca valvar, de troca de dispositivo, tempo de internação em CTI, tempo total de hospitalização, mortalidade em 6 meses. – Para a avaliar óbito em 180 dias foi também utilizado o site do Poder Judiciário do Estado do Rio de Janeiro (https://www4.tjrj.jus.br/Portal-Extrajudicial/CNO/).

b) Variáveis relacionadas ao patógeno*:* tipo e número de amostras biológicas em que foi identificado *S. aureus*, sensibilidade aos antimicrobianos meticilina, sulfametoxazol-trimetoprima e clindamicina, e concentração inibitória mínima para vancomicina, daptomicina e linezolida.

4.6 HEMOCULTURA E IDENTIFICAÇÃO DO *S. AUREUS*

As hemoculturas foram coletadas e enviadas ao Laboratório de Microbiologia do Instituto Nacional de Cardiologia de acordo com protocolo da CCIH.

As amostras foram detectadas pelo BacTec/Alert®3D (BioMérieux) e identificadas pelo sistema automatizado Vitek® 2a geração (BioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, Mo., EUA) através dos painéis de identificação específicos, conforme recomendações do fabricante. Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelo sistema automatizado Vitek® 2a geração conforme recomendação do fabricante e pelo método de disco - difusão em Agar, de acordo com The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2013; CLSI, 2014; CLSI, 2015; CLSI, 2016; CLSI, 2017; CLSI, 2018) para o período. Para a determinação de CIM para vancomicina, utilizou-se o teste em fita com gradiente (E-teste).

4.7 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

- Comorbidades: definidas, neste estudo, como doenças crônicas relatadas em prontuário.

- Bacteremia nosocomial: aquela em que hemocultura positiva foi colhida após 48 horas de internação hospitalar (61).

- Bacteremia associada à assistência à saúde não nosocomial: a situação em que a hemocultura positiva foi colhida no momento da admissão ou nas primeiras 48 horas de internação hospitalar, ou no caso em que o paciente tenha realizado antibioticoterapia em até 30 dias, feito hemodiálise (HD) em clínicas de HD, recebido quimioterapia, ou residido em casa de repouso ou instituição de cuidados a longo prazo; ou se o paciente foi hospitalizado em um hospital de cuidados intensivos por dois ou mais dias nos últimos 90 dias (70).
- Bacteremia adquirida na comunidade: hemocultura positiva no momento da admissão hospitalar ou nas primeiras 48 horas de internação hospitalar, porém sem critérios para infecção associada à assistência à saúde não nosocomial, como definida anteriormente (61).
- Duração da bacteremia por *S. aureus*: definida como o intervalo de tempo em dias entre o momento quando a primeira hemocultura for positiva até a primeira hemocultura negativa (61).
- Bacteremia por *S. aureus* persistente: presença do patógeno na corrente sanguínea após três dias de uso de antibiótico adequado (10).
- Bacteremia por *S. aureus* não complicada: aquela que não apresenta endocardite; a que ocorre na ausência de prótese cardíaca; quando hemoculturas são negativas em 48 a 96 horas após início da antibioticoterapia; e na ausência de infecções metastáticas (43–46).
- Bacteremia por *S. aureus* complicada: caracterizada por hemoculturas positivas sem os critérios de BSA não complicada explicitados acima (46).
- Concentração inibitória mínima (CIM): concentração de antibiótico mínima que inibe o crescimento bacteriano. Descreve-se a CIM através de um valor numérico, transcrito em sensível, resistente e intermediário (16).
- Nova lesão renal aguda: aumento em 1.5 vez o valor da creatinina sérica basal (64).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

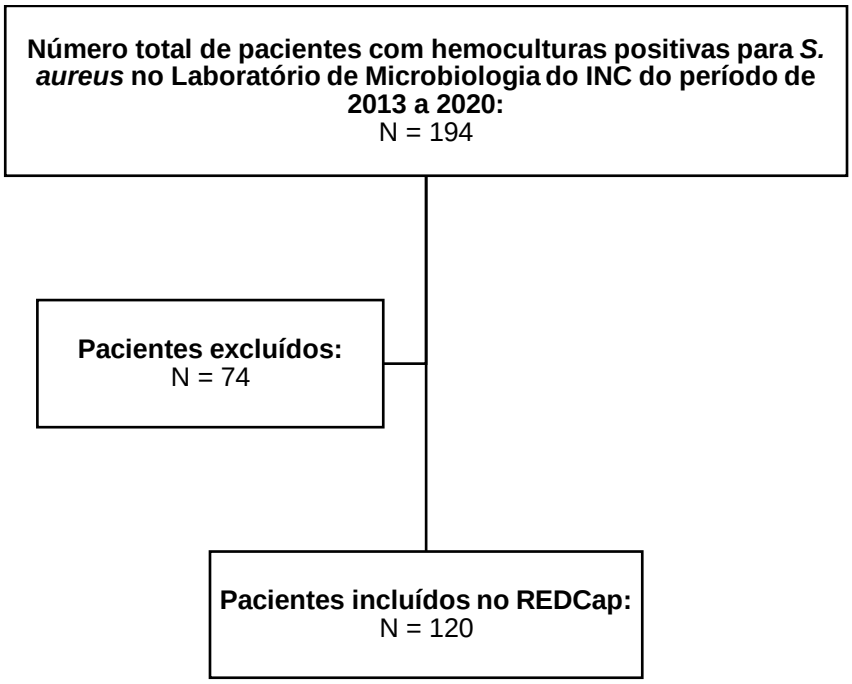
Os dados foram coletados e armazenados em REDCap. A amostra foi uma amostra de conveniência, obtida a partir dos relatórios de microbiologia dos pacientes com hemoculturas positivas com *S. aureus*. Os dados foram expressos como frequências, médias ± desvio padrão da média, mediana e intervalo interquartil, após determinação da normalidade dos mesmos pelo teste de

Shapiro-Wilk. Para análise bivariada foram usados os testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher. Para comparação entre as médias de variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student, nas variáveis com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney, naquelas com distribuição não-normal. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Jamovi versão 1.2.2. O valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

5 RESULTADOS

Entre 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020, foram registrados 194 pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* pelo Laboratório de Microbiologia do Instituto Nacional de Cardiologia. Foram excluídos 53 registros de hemoculturas positivas por pertencerem a menores de 18 anos e 21 por não possuírem prontuário físico ou eletrônico. Deste modo, foram incluídos 120 pacientes adultos com bacteremia por *S. aureus* (**Fluxograma 1**).

Figura 3- Desenho do Estudo.



5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E COMORBIDADES

Dentre os 120 prontuários analisados, 81 (67.5%) pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* eram do sexo masculino, enquanto 39 (32.5%), do sexo feminino, com mediana de idade de 63.0 [IQR 52.7 – 70.0] anos (**Tabela 1**). A renda familiar e o nível de escolaridade foram dados pouco registrados nos prontuários, bem como peso e altura e etilismo.

Dentre as comorbidades mais prevalentes, 92 (82.4%) apresentavam HAS; 69 (57.5%), dislipidemia; 68 (57.1%), coronariopatia; 68 (56.7%), valvopatia; 66 (55%) insuficiência cardíaca; 50 (41.7%), DM2; 49 (41.2%)

apresentavam doença renal crônica (DRC), e destes 11 (22.4%) necessitavam de hemodiálise (HD). Tabagismo foi relatado em 50 (43.5%) pacientes.

Em nossa população, não houve pacientes usuários de drogas injetáveis, pessoas com o vírus da imunodeficiência adquirida ou hepatopatia.

Encontram-se, na tabela 1, além dos parâmetros demográficos e comorbidades, os medicamentos de uso regular utilizados pelos pacientes. Em alguns prontuários não havia o registro dos medicamentos.

Tabela 1 - Características demográficas, comorbidades e medicamentos pré-admissão hospitalar de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020.

Parâmetros	Valores
Idade (mediana – anos)	63.0 [52.7 – 70.0]
Gênero	
Masculino	81/120 (67.5%)
Feminino	39/120 (32.5%)
Comorbidades/Hábitos	
Hipertensão arterial	98/119 (82.4%)
Dislipidemia	69/120 (57.5)
Coronariopatia	68/119 (57.1%)
Valvopatia	68/120 (56.7%)
Insuficiência cardíaca	66/120 (55%)
Diabetes mellitus	50/120 (41.7%)
Doença renal crônica	49/119 (41.2%)
Em hemodiálise	11/49 (22.4%)
HIV	0
Hepatopatia	0
Drogas injetáveis	0
Tabagismo	50/115 (43.5%)
Medicamentos	
Anti-hipertensivos orais	96/106 (90.6%)
Estatina	53/106 (50%)
Ácido acetilsalicílico	45/107 (42.1%)
Antiarrítmicos	28/105 (26.7%)
Insulina	27/106 (25.5%)
Hipoglicemiantes orais	15/103 (14.6%)

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

5.2 CIRURGIAS E PROCEDIMENTOS PRÉVIOS

A **Tabela 2** mostra as cirurgias e procedimentos realizados há menos de um ano ou há mais de um antes da internação dos pacientes.

Mais de um terço dos pacientes, 33/86 (38.4%) haviam sido submetidos a cirurgias ou procedimentos há mais de um ano antes da data de admissão: sete cirurgias de revascularização do miocárdio (21.2%), sete trocas valvares (21.2%), cinco cateterismos cardíacos (15.1%), quatro cirurgias de aorta (12.1%), quatro implantes de marcapasso (12.1%), duas cirurgias para correção de cardiopatia congênita (6.1%), uma angioplastia coronária (3.0%) ; em 9.1% dos prontuários não estava especificado qual procedimento ou cirurgia foram realizados anteriormente.

Há menos de um ano da data de admissão dos pacientes com BSA, 53/86 (61.6%) pacientes passaram por cirurgias ou procedimentos, não necessariamente realizados no INC. Deste total, 19/53 (35.8%) cirurgias foram de revascularização do miocárdio; 9/53 (17.0%), implante de marcapasso; 9/53 (17.0%) realizaram cateterismo cardíaco; e 6/53 (11.3%) foram submetidos à troca valvar. Houve 1/53 (1.9%) para cada uma destas cirurgias ou procedimento: cirurgia de Aorta, angioplastia coronária, ablação de foco arritmogênico, transplante cardíaco, biópsia miocárdica percutânea, implante de cardioversor, excisão de mixoma atrial e artroplastia (não há menção de sítio); em dois casos não foi encontrada a informação de qual cirurgia foi realizada.

Tabela 2 - Cirurgias e procedimentos pregressos aos quais 86 pacientes com BSA foram submetidos, INC 2013-2020.

Cirurgias	Há mais de um ano (N=33)	Há menos de um ano (N=53)
Revascularização de miocárdio	7/33 (21.2%)	19/53 (35.8%)
Troca valvar	9/33 (27.2%)	6/53 (11.3%)
Cirurgia de Aorta	4/33 (12.1%)	1/53 (1.9%)
Cardiopatia congênita	2/33 (6.0%)	0 (0%)
Outras*	13/33 (39.4%)	27/53 (51%)

*Outras: 1/53 (1.9%) para cada uma destas cirurgias ou procedimento há menos de um ano: cirurgia de Aorta, angioplastia coronária, ablação de foco arritmogênico, transplante cardíaco, biópsia miocárdica percutânea, implante de cardioversor, excisão de mixoma atrial e artroplastia (não há menção de sítio), e dois casos sem relato de qual cirurgia foi realizado.: BSA, Bacteremia por *S. aureus;* INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

5.3 NOVAS CIRURGIAS NO PERÍODO INTRA-HOSPITALAR

Durante o período de internação hospitalar, 62/120 (51.7%) pacientes passaram por novo procedimento ou nova cirurgia: cateterismo cardíaco em 15/62 (24.2%), troca valvar em 11/62 (17.7%), implante de dispositivos intracardíacos em 10 (16.1%), abordagem de ferida operatória infectada em 6 (9.7%), revascularização do miocárdio em 5 (8.1%), transplante cardíaco em 3 (4.9%), revisão de ferida operatório por mediastinite em 3 (4.9%), reavaliação de esterno em 2 (3.2%), e em 1 (1.6%) paciente, cada uma das seguintes: correção de arco aórtico, pleuroscopia, valvoplastia aórtica, correção de pseudoaneurisma de artéria femoral esquerda biópsia de miocárdio, correção de aneurisma de aorta abdominal e implante de perm-cath.

Destas 62 cirurgias, 29 (46.8%) foram relacionadas à bacteremia por *S. aureus,* sendo realizadas como parte da abordagem desta infecção:

- **11 cirurgias** de abordagem de mediastinite *ou* osteomielite *ou* ferida operatória infectada após cirurgia de revascularização do miocárdio;
- **4 cirurgias** de revisão *ou* ressíntese de esterno *ou* abordagem de mediastinite após troca valvar;
- **4 cirurgias** para retirada de marcapasso;
- **3 cirurgias** para implante de marcapasso;
- **3 cirurgias** de troca valvar após acometimento de valva nativa;
- **1 cirurgia** de troca valvar após acometimento de prótese valvar;

- **1 cirurgia** de abordagem de ferida operatória de pseudoaneurisma em artéria femoral esquerda;
- **1 cirurgia** para retirada de *perm-cath*;
- **1 cirurgia** de abordagem de ferida operatória infectada após cirurgia de aorta.

5.4 PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL

À admissão hospitalar por BSA ou no momento da suspeita naqueles pacientes já internados, foram coletados dados do perfil clínico-laboratorial. Chama atenção o valor elevado da proteína C reativa (17.1mg/dL [IQR 9.7 – 27.4]) e creatinina (1.69mg/dL [IQR 1.1 – 3.1]) (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Sinais vitais e perfil laboratorial no momento da coleta da hemocultura de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020.

Parâmetros	Valores
Sinais vitais (mediana)	
Frequência cardíaca (bpm)	84 [73 – 100]
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110 [92.2 – 120.7]
Pressão arterial diastólica (mmHg)	65 [58.2 – 74.7]
Pressão arterial média	78.8 [70.0 – 90.8]
Frequência respiratória (irpm)	20 [17.0 – 24.0]
Temperatura (Celsius)	37.5 [36.5 – 37.9]
Perfil laboratorial	
Hemoglobina (g/dL)	9.9 [8.6 – 11.9]
Hematócrito (%)	30.4 [25.3 – 36.5]
Leucócitos (por mL)	12.350 [9.075 – 16.375]
Bastões (%)	5.5 [0 – 8.0]
Segmentados (%)	80.0 [72.0 – 85.0]
Plaquetas (por mm3)	187.500 [131.750.0 – 267.750.0]
Creatinina (mg/dL)	1.69 [1.1 – 3.1]
Proteína C Reativa (mg/dL)	17.1 [9.7 – 27.4]

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

5.5 EPIDEMIOLOGIA E SENSIBILIDADE DO *S. AUREUS*

Das 120 hemoculturas positivas para *S. aureus*, 79 (65.8%) foram positivas após 48 horas da admissão hospitalar (origem hospitalar), e 41 (34.2%), à admissão, sendo de origem comunitária. Não houve paciente com BSA

associado à assistência à saúde não nosocomial, oriundos de instituição de longa permanência ou de clínicas de hemodiálise, além não haver relato de uso de antibioticoterapia nos últimos noventa dias.

Houve predomínio de perfil MSSA em 93/120 (77.5%) hemoculturas; já o perfil MRSA esteve presente em 27 (22.5%). Nas amostras em que MRSA foi isolado, foram verificadas que 24/27 (88.9%) amostras eram sensíveis ao sulfametoxazol-trimetoprim, caracterizando fenotipicamente CA-MRSA. Em 3/27 (11.1%), o perfil era de MRSA com multirresistência (**Tabela 4**).

Sete de 27(25,9%) pacientes com MRSA apresentaram CIM para vancomicina $\geq$ 2mg/L (resistência). As cepas de *S. aureus* não apresentaram resistência à daptomicina e nem à linezolida.

Dezesseis pacientes receberam alta hospitalar com término de tratamento via oral: 5/16(31,3%) com infecção de pele e tecido subcutâneo; 4/16(25%) com mediastinite e osteomielite simultaneamente; apenas mediastinite 2/16(12,5%); ICS com 2/16(12,5%); apenas osteomielite com 1/16(6,25%); marcapasso em 1/16(6,25%) e foco não definido também em 1/16(6,25%). Os antibióticos utilizados foram: Cefuroxima, em 12(75%), levofloxacino em 2(12,5%), cefalexina e amoxicilina-clavulanato em um cada(6,25% cada). Nenhum deles fez clindamicina ou sulfametoxazol-trimetoprima.

Na tabela 4, também pode ser observado o antibiótico predominantemente utilizado no tratamento da BSA.

Tabela 4 - Perfil de sensibilidade de isolados de 120 pacientes com BSA e antimicrobianos predominantemente utilizados. INC 2013-2020.

Hemoculturas positivas	Valores
MSSA	93/120 (77.5%)
Sensível a sulfametoxazol-trimetoprim	92/93 (99%)
Sensível à clindamicina	45/93 (48.3%)
CA-MRSA	24/120 (20%)
Sensível a sulfametoxazol-trimetoprim	23/24 (95.8%)
Sensível à clindamicina	11/24 (45.8%)
MRSA	3/120 (2.5%)
Antibiótico predominante no tratamento da BSA	
Oxacilina	43/114 (37.7%)
Vancomicina	20/114 (17.5%)
Daptomicina	17/114 (15%)
Cefazolina	15/114 (13.1%)
Cefuroxima	1/114 (0.9%)
Outros*	25/114 (15.8%)

*Outros: Cefazolina, Piperaciclina-Tazobactam, Meropenem, Amoxicilina-Clavulanato e Ciprofloxacino.
Abreviações: BSA, bacteremia por *S. aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia; MSSA, *S. aureus* sensível à meticilina; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; CA-MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade.

5.6 PRINCIPAIS FOCOS DE BACTEREMIA POR *S. AUREUS*:

Na **Tabela 5**, são evidenciados os principais focos de BSA. O principal deles é a infecção de corrente sanguínea (ICS) relacionada ao cateter venoso, em 54/120 (45%), sobretudo ao acesso venoso central (36/54 , 66.6%). Logo em seguida encontram-se a infecção de pele e partes moles, com 32/120 (26.6%) pacientes, e a mediastinite com 16/120 (13.3%) dos pacientes. Válvula nativa, prótese valvar e marcapasso respondem por 5% cada.

Tabela 5 - Principais focos da bacteremia de 120 pacientes com bacteremia por S. aureus, INC 2013-2020.

Focos da bacteremia	N/Pacientes
Válvula nativa	6/120 (5%)
Prótese valvar	6/120 (5%)
Marcapasso	6/120 (5%)
Pulmão	9/120 (7.5%)
Pele e tecido subcutâneo	32/120 (26.6%)
Mediastinite	16/120 (13.3%)
Osteomielite	12/120 (10%)
Infecção de corrente sanguínea	54/120 (45%)
Acesso venoso central	36/54 (66.6%)
Acesso venoso periférico	9/54 (16.7%)
Cateter de hemodiálise	9/54 (16.7%)
Foco não definido	6/120 (5%)

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

5.7 PERSISTÊNCIA DE HEMOCULTURAS POSITIVA

Houve persistência de hemocultura positiva em 23/120 (19.1%) dos pacientes avaliados. Oito (34.8%) pacientes haviam recebido o diagnóstico de ICS; 7/23 (30.4%) de infecção de pele e partes moles; 3/23 (13.0%) pacientes apresentavam o foco em prótese valvar; e 3/23 (13.0%) pacientes foco em válvula nativa (**Tabela 6**).

Dos 23 pacientes que apresentaram persistência de hemocultura positiva para *S. aureus*, nove (39.1%) evoluíram com endocardite infecciosa, cujos focos foram: valva nativa (3/9), prótese valvar (2/9), pele e tecido subcutâneo (3/9), infecção de corrente sanguínea (1/9). Deste modo, 6/23 (26%) dos pacientes com hemoculturas persistentemente positivas foram indivíduos com endocardite reconhecida desde o início, e mais 3 reconhecidos posteriormente.

Tabela 6 - Principais infecções relacionadas à persistência de hemocultura positiva por S. aureus, INC 2013-2020.

Persistência da hemocultura positiva	Valores
Número de pacientes	23/120 (19.1%)
Focos:	
Infecção de corrente sanguínea	8/23 (34.8%)
Pele e tecido subcutâneo	7/23 (30.4%)
Válvula nativa	3/23 (13.0%)
Prótese valvar	3/23 (13.0%)
Não definido	2/23 (8.7%)

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

5.8 ENDOCARDITE INFECCIOSA E MEDIASTINITE

A endocardite infecciosa (EI) ocorreu em 22/120 (18.3%) pacientes no total, sendo 11/22 (50%) de origem hospitalar (**Tabela 7**).

Onze casos de endocardite foram abordados, sendo 5 pacientes para remoção de dispositivos intracardíacos e seis abordagens cardíacas para implante ou troca de prótese valvar.

Houve 16 casos de mediastinite no estudo, sendo onze (68.7%) deles após cirurgia de revascularização miocárdica e cinco (31.3%) após troca valvar.

Tabela 7 - Cenários de aquisição e perfil de resistência da endocardite infecciosa dentre os pacientes com BSA, INC 2013-2020.

Epidemiologia da EI	N/Pacientes
Endocardite infecciosa	22/120 (18.3%)
Comunitária	11/22 (50%)
MSSA	8/11 (72.7%)
MRSA	3/11 (27.3%)
Hospitalar	11/22 (50%)
MSSA	9/11 (81.8%)
MRSA	2/11 (18.2%)

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; EI, endocardite infecciosa.

5.9 NECESSIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Dos 120 pacientes, 77 (64.2%) foram admitidos no CTI devido à BSA, com uma mediana de tempo neste setor de 13.0 [IQR 7.0 – 26.0] dias. Dos pacientes internados no CTI, 36/77 (46.8%) necessitaram de VM com uma mediana de 5.0 [3 – 13.5] dias, e 47/77 (61%), de aminas. Nova lesão renal aguda foi evidenciada em 41/77 (53.2%) dos pacientes, e 25/41 (61.0%) evoluíram para hemodiálise (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Características da internação Necessidade de CTI em terapia intensiva após diagnóstico de 120 em pacientes com BSA, INC 2013-2020.

Parâmetros	Valores
Pacientes	77/120 (64.2%)
Dias no CTI (dias - mediana)	13.0 [7.0 – 26.0]
Ventilação mecânica	36/77 (46.8%)
Tempo (dias)	5.0 [3 – 13.5]
Aminas	47/77 (61%)
Nova lesão renal aguda	41/77(53.2%)
Em hemodiálise	25/41 (61%)

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia; CTI, centro de terapia intensiva.

5.10 MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR POR BSA E ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS

O tempo de internação total de pacientes diagnosticados com BSA foi de 41 [IQR 25.5 – 67.5] dias, no INC (**Tabela 9**).

Ocorreram 70/120 (58.3%) óbitos no total, sendo 19/70 (27.1%) por causas diretamente relacionadas à BSA. Outros 51 (72.9%) vieram a óbito por outros motivos relatados em prontuários, como choque hemorrágico, choque cardiogênico e choque séptico por outras bactérias ou sem etiologia definida. Dos 70 óbitos, 55 (78.5%) pacientes apresentaram bacteremia por MSSA.

Oito (6.67%) pacientes necessitaram de transferências para outros hospitais, pelos seguintes motivos: três para continuidade de suporte de terapia renal substitutiva; um para nefrectomia e seguimento de neoplasia; um para tratamento de DPOC (paciente com necessidade de oxigênio suplementar domiciliar); um para abordagem da cirurgia plástica em úlcera sacral; um para

tratamento de adenocarcinoma pulmonar; e um paciente para a revisão de fístula arteriovenosa.

Dos 23 pacientes com persistência de hemocultura positiva para *S. aureus*, 15/23 (65.2%) vieram a óbito.

Sete pacientes (7/22 – 31.8%) com EI faleceram e a cepa mais comum foi MSSA em 6/7 (85.7%).

Tabela 9 - Desfechos de 120 pacientes com BSA, INC 2013-2020.

Desfechos	Valores
Tempo de internação total (dias – mediana)	41 [25.5 – 67.5]
Mortalidade geral	70/120 (58.3%)
Óbitos	
Por BSA	19/70 (27.1%)
Por outros motivos	51/70 (72.9%)
Transferência para outro serviço	8/120 (6.6%)

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; BSA, bacteremia por *S. aureus.*

Na **Tabela 10**, verificam-se as comorbidades e hábitos dos pacientes que evoluíram ao óbito no período intra-hospitalar, com destaque para insuficiência cardíaca (65.7% *vs* 40.0%, *p*=0.005) e DRC (49.3% *vs* 30%, *p*=0.035).

Já, na **Tabela 11**, há a análise de variáveis clínicas e de ecocardiografia transtorácica desses pacientes. A idade destaca-se, pois se pode inferir que pacientes com idade avançada falecem mais com BSA (64.5% *vs* 59.5%, *p*=0.025). A fração de ejeção foi mais baixa nos pacientes que evoluíram a óbito comparada aos que não evoluíram, mas sem significância estatística (33% vs 45%); a PSAP foi mais elevada, mas também sem relevância estatística (49 *vs*. 40mmHg, respectivamente).

Tabela 10 - Análise de variáveis dicotômicas de pacientes que evoluíram ao óbito intra-hospitalar com hemoculturas positivas para S. aureus no período de internação hospitalar, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito intra-hospitalar			IC 95%		
	Não(n=50)	Sim (n=70)	OR	Inferior	Superior	*p-Valor*
Insuficiência cardíaca	20 (40%)	46 (65.7%)	**2.87**	**1.35**	**6.09**	**0.005**
Coronariopatia	28 (57.1%)	40 (57.1%)	1.0	0.47	2.09	1.0
Valvopatia	29 (58%)	39 (55.7%)	0.91	0.43	1.87	0.803
Hipertensão arterial	39 (79.6%)	59 (84.3%)	1,37	0.53	3.54	0.509
Diabetes mellitus	22 (44%)	28 (40%)	0.84	0.40	1.77	0.709
Dislipidemia	29 (58%)	40 (57.1%)	0.96	0.46	2.01	0.925
Doença renal crônica	15 (30%)	34 (49.3%)	**2.26**	**1.05**	**4.88**	**0.035**
Em hemodiálise	2 (13.3%)	9 (26.5%)	2.34	0.43	12.46	0.310
Tabagismo	20 (41.7%)	30 (44.8%)	1.13	0.53	2.40	0.849

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; OR, Oddis Ratio. IC, Intervalo de Confiança.

Tabela 11 - Análise de variáveis contínuas de 70 pacientes que evoluíram ao óbito na internação hospitalar por com BSA, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito intra-hospitalar			IC 95%		
	Não (n=50)	Sim (n=70)	OR	Inferior	Superior	*p-Valor*
Idade (anos)	59.5 [48.3 - 67.0]	64.5 [57.5 - 70]	1.02*	1.00	1.05	0.025
PAS (mmHg)	110.0 [95.0 - 128.0]	108.0 [90.0 - 120.0]	0.99	0.97	1.00	0.208
PAD (mmHg)	66.0 [60.0 - 75.0]	63.0 [58.0 - 74.0]	1.00	0.97	1.02	0.964
PAM	82.3 [71.0 - 93.3]	78.7 [70.0 - 88.7]	0.99	0.97	1.01	0.533
FC (bpm)	81.0 [73.0 - 100.0]	85.5 [73.5 - 98.3]	0.99	0.97	1.01	0.921
Temperatura (°C)	37.5 [36.6 - 37.9]	37.5 [36.6 - 37.8]	0.99	0.91	1.08	0.845
FE ETT (%)	45.0 [34.0 - 65.5]	33.2 [22.8 - 52.5]	0.97	0.94	1.00	0.060
PSAP ETT (mmHg)	40.0 [33.0 - 50.0]	49.0 [37.0 - 53.0]	1.02	0.99	1.06	0.150

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória; FE ETT, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma transtorácico medido pelo método de Simpson; PSAP ETT, pressão sistólica de artéria pulmonar medida pelo ecocardiograma transtorácico;* incremento por ano de vida.

Na **Tabela 12**, são analisados os principais focos de BSA nos pacientes que vieram a óbito. O único fator associado a óbito foi infecção primária de corrente sanguínea (54.3% vs 32%) com OR 2.52 (IC 95% 1.18-5.38,*p*=0.016).

Tabela 12- Análise de variáveis relacionadas ao foco da BSA em pacientes que evoluíram ao óbito na internação hospitalar, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito intra-hospitalar		OR	IC 95%		*p-Valor*
	Não N=50	Sim N=70		Inferior	Superior	
Válvula nativa	2 (4%)	4 (5.7%)	1.45	0.25	8.26	1.0
Prótese valvar	3 (6%)	3 (4.3%)	0.70	0.13	3.62	0.693
Marcapasso	5 (10%)	1 (1.4%)	0.13	0.015	1.15	0.081
Pulmão	0 (0%)	9 (12.9%)	15.60	0.88	274.63	0.010
Pele e tecido subcutâneo	14 (28%)	18 (26.1%)	0.90	0.40	2.05	0.816
Mediastinite	12 (24%)	4 (5.7%)	0.19	0.05	0.63	0.003
Osteomielite de esterno	9 (18%)	3 (4.3%)	**0.20**	**0.05**	**0.79**	**0.027**
Infecção de corrente sanguínea	16 (32%)	38 (54.3%)	**2.52**	**1.18**	**5.38**	**0.016**
Foco não definitivo	8 (16%)	16 (23.2%)	1.58	0.61	4.05	0.335

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus;* INC, Instituto Nacional de Cardiologia; Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; OR, Oddis Ratio. IC, Intervalo de Confiança.

Na **Tabela 13**, encontram-se as variáveis relacionadas à necessidade de suporte intensivo. Percebe-se que pacientes com BSA que necessitaram de centro de terapia intensiva (CTI), de ventilação mecânica e de aminas apresentaram maior chance de evoluir para o óbito. Foram a óbito 72.9% *vs* 52% (*p*=0.019); necessidade de VM 62.7% *vs* 15.4% (*p*<0.001) e de aminas 74.5% *vs* 34.6% (*p*<0.001). Nova lesão renal aguda também foi mais frequente dentre os que evoluíram a óbito, mas sem significância estatística.

Tabela 13 - Análise de variáveis de pacientes com hemoculturas positivas para S. aureus que evoluíram ao óbito e que necessitaram de CTI na internação hospitalar, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito intra-hospitalar			IC 95%		
	Não n=50	Sim n=70	OR	Inferior	Superior	*p-Valor*
CTI	26 (52%)	51 (72.9%)	**2.47**	**1.15**	**5.32**	**0.018**
VM	4 (15.4%)	32 (62.7%)	**9.26**	**2.77**	**30.97**	**<0.001**
Aminas	9 (34.6%)	38 (74.5%)	**5.52**	**1.98**	**15.37**	**0.0007**
Nova LRA	10 (38.5%)	31 (60.8%)	2.48	0.94	6.54	0.090
Nova LRA em HD	4 (40%)	21 (67.7%)	3.15	0.72	13.73	0.149

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; CTI, centro de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; LRA, lesão renal aguda; HD, hemodiálise.

Após regressão logística binominal, apresentaram relevância estatística idade e creatinina, sendo fatores determinantes para o aumento da taxa de óbito em pacientes do INC (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Fatores associados ao óbito intra-hospitalar. Análise final após regressão logística binominal de características associadas ao óbito de pacientes diagnosticados com BSA, INC 2013-2020.

Variável independente	OR	IC 95%		*p*-Valor
		Inferior	Superior	
Idade	1.035	1.006	1.065	0.017
Creatinina	1.854	1.302	2.642	<0.001

Abreviações: BSA, Bacteremia por *S. aureus;* INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

5.11 MORTALIDADE APÓS 180 DIAS DA ALTA HOSPITALAR:

Foram constatados que onze (11/50 – 22%) pacientes foram a óbito após 180 dias pós alta hospitalar. Nas tabelas a seguir comparam-se os dados destes pacientes que evoluíram a óbito com as variáveis da amostra de 120 pacientes. Na **Tabela 15**, encontram-se as comorbidades e hábitos dos pacientes, destacando-se insuficiência cardíaca (44.4% *vs* 73.1%, *p*=0.027) e diabetes mellitus (61.1% *vs* 32.7%, *p*=0.034).

Não houve recaída ou uma nova infecção por *S. aureus* em 180 dias.

Na **Tabela 16**, são evidenciadas a mediana de idade, sem relevância estatística, e o perfil clínico e ecocardiográfico dos pacientes que vieram a óbito após 180 dias do momento da suspeição do diagnóstico de BSA.

Tabela 15 - Análise de variáveis dicotômicas de 11 pacientes com BSA que evoluíram ao óbito em 180 dias após período de internação hospitalar, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito em 180 dias		
	Não	Sim	*p*-Valor
Insuficiência cardíaca	38 (73.1%)	8 (44.4%)	**0.027**
Coronariopatia	28 (53.8%)	12 (66.7%)	0.343
Valvulopatia	31 (59.6%)	8 (44.4%)	0.264
Hipertensão arterial	42 (80.8%)	17 (94.4%)	0.267
Diabetes mellitus	17 (32.7%)	11 (61.1%)	0.034
Dislipidemia	28 (53.8%)	12 (66.7%)	0.343
Doença renal crônica	24 (47.1%)	10 (55.6%)	0.535
Em hemodiálise	7 (29.2%)	2 (20%)	0.581
Tabagismo	24 (49%)	6 (33.3%)	0.254

Abreviações: BSA, bacteremia por *Staphylococcus aureus*; INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

Tabela 16 - Análise de variáveis de 11 pacientes que evoluíram ao óbito após 180 dias da alta hospitalar por BSA. INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito em 180 dias		
	Não	Sim	*p*-Valor
Idade (anos)	66.0 [58.5 - 70.3]	64.0 [58.3 - 66.8]	0.319
PAS (mmHg)	101.5 [90.0 - 119.3]	110.0 [105.0 - 128.0]	0.324
PAD (mmHg)	62.0 [56.5 - 71.3]	70.0 [60.0 - 80.0]	0.148
PAM	75.7 [68.9 - 87.1]	86.7 [78.3 - 90.0]	0.163
FC (bpm)	82.5 [74.8 - 98.0]	87.5 [71.5 - 104.5]	0.779
FR (irpm)	21.0 [18.0 - 24.0]	20.0 [17.8 - 23.3]	0.564
Temperatura (°C)	37.4 [36.9 - 37.8]	37.7 [36.5 - 37.7]	0.881
FE ETT (%)	30.6 [21.1 - 44.5]	44.3 [33.1 - 63.0]	0.145
PSAP ETT (mmHg)	49.0 [40.8 - 57.0]	36.0 [30.0 - 49.0]	0.060

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória; FE ETT, fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma transtorácico; PSAP ETT, pressão sistólica em artéria pulmonar.

A seguir, na **Tabela 17**, seguem os focos de bacteremia por *S. aureus*, porém nenhum deles apresenta relevância estatística na mortalidade dos pacientes em 180 dias.

Na **Tabela 18**, seguem as análises dos pacientes que vieram a óbito após 180 dias da alta hospitalar e que necessitaram de suporte intensivo.

Tabela 17 - Análise de variáveis relacionadas ao foco da BSA em 11 pacientes que evoluíram ao óbito após 180 dias de internação hospitalar, INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito em 180 dias		
	Não	Sim	*p*-Valor
Válvula nativa	2 (3.8%)	2 (11.1%)	0.271
Prótese valvar	3 (5.8%)	0 (0%)	0.564
Marcapasso	0 (0%)	1 (5.6%)	0.257
Pulmão	6 (11.5%)	3 (16.7%)	0.685
Pele e tecido subcutâneo	14 (27.5%)	4 (22.2%)	0.763
Mediastinite	2 (3.8%)	2 (11.1%)	0.271
Osteomielite de esterno	1 (1.9%)	2 (11.1%)	0.160
Infecção de corrente sanguínea	30 (57.7%)	8 (44.4%)	0.331
Foco não definitivo	13 (25.5%)	3 (16.7%)	0.533

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia.

Tabela 18 - Análise de variáveis de 11 pacientes com BSA que evoluíram ao óbito e que necessitaram de CTI após 180 dias de internação hospitalar. INC 2013 – 2020.

Variáveis	Óbito em 180 dias		
	Não	Sim	*p*-Valor
CTI	43 (82.7%)	8 (44.4%)	0.002
Ventilação mecânica	30 (69.8%)	2 (25%)	0.040
Aminas	37 (86%)	1 (12.5%)	<0.001
Nova lesão renal aguda	26 (60.5%)	5 (62.5%)	1.000
Em hemodiálise	16 (61.5%)	5 (100%)	0.147

Abreviações: INC, Instituto Nacional de Cardiologia; BSA, bacteremia por *S. aureus*; CTI, centro de terapia intensiva.

6 DISCUSSÃO

Este estudo analisou retrospectivamente 120 prontuários de pacientes com hemoculturas positivas para *S. aureus* no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020, internados no Instituto Nacional de Cardiologia, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Há poucos estudos, no Brasil, sobre as características clínico-laboratoriais e desfechos associados à bacteremia por *S. aureus* (BSA) (71–75), e nenhum sobre BSA em uma população de cardiopatas.

Nossos principais achados foram de uma população com alta frequência de comorbidades e procedimentos cardíacos pregressos, com frequente fonte de bacteremia por cateteres e infecções de partes moles. Endocardite e mediastinite foram infecções importantes e frequentes. Houve alta mortalidade e esta foi relacionada à insuficiência cardíaca (IC) e à doença renal crônica (DRC), à infecção da corrente sanguínea, à idade avançada e à disfunção renal; na análise multivariada, idade e creatinina sérica elevada no momento da coleta das hemoculturas foram associadas ao óbito.

Na **Tabela 19**, a seguir, apresentamos os estudos que abordam bacteremia por *S. aureus*, que usaremos nesta discussão.

Tabela 19 - Resumo de variáveis de estudos bibliográficaspublicados utilizadoas para a discussão de BSA, INC 2013-2020.

Número da referência	**39**	**43**	**72**	**74**	**76**	**77**	**78**	**80**	**81**	**83**	**87**
Ano de publicação	2012	2003	2023	2012	2017	2022	2008	2015	2017	2008	2015
País	Israel	EUA	Brasil	Israel	EUA	EUA	Canadá	Noruega	EUA	EUA	França
Período estudado		1994-1999	2014-2019	1988-2007	2003-2014	2010-2020	2000-2006	1996-2011	2013	2007	2009-2011
N (total)	303	724	199	1261	36868	213	1440	373	91	68	2008
Sexo masculino (%)	63	56	64.3	59.5	97.7	62.4	62	60.3	63.5	98.5	64.5
Idade (anos)(IQR)	64.2	58.5	62 (51-74)	68*	66.4	49.7	62.8 (46.3-77.2)	74	40	63.5	70 (58-81)
Comorbidades prevalentes (%)											
HAS (%)			45.2%		84.6	49.8		30.6		70.6	
DM2 (%)	25.7	31	31.6%	35.6	54.9	40.4	10.6	19.3	53.6	50	42.7
DRC (%)	7.5	26	15%	23.9	35.3	16.4		12.1	49.3	11.8	10.5
IC (%)			11.5%	21.5	36.3	14.6		10.7		22.1	
S. aureus											
MSSA (%)	36.7		78	52.8	47.6		17	99.2	68.1		
CA-MRSA (%)							72				9.8
MRSA (%)	63.3		22	48.2	52.4		11	0.8	31.9		19
Epidemiologia											
Comunidade (%)		17	27.6		22.4	76.5	25	29	87		26
Assistência à saúde (%)	25.4	38	18.1	41.7	52.3	19.2	36	41.8			17.6
Nosocomial (%)	74.6	45	54.3	58.3	25.3	4.2	39	29.2	13		53.5
Principal foco da BSA											
Pele e tecidos subcutâneos (%)	4.5	37	26.1	11.3		35.2		19.6	24.6	26.5	19.1
ICS (%)	58.9	50	24.4	14.8				7.5	40.6	32.3	26.2
Osteomielite (%)				4.2		28.6		11.8	5.8	8.8	
Ferida operatória (%)	4.1		7.1	9.4					10.1		15.1
Endocardite infecciosa (%)	3.6	39		4.4		32		4.8		20.6	11
CTI (%)			18.0					24.7			
Mortalidade internação (%)		28	39.6	40.2	18.2			14.5		19	

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E COMORBIDADES

As características demográficas encontradas no presente estudo foram a prevalência de 67.5% homens adultos, com mediana de idade de 63.0 [52.7 – 70.0] anos. Em diversos estudos, essa frequência do sexo masculino é semelhante à nossa, assim como a idade mediana ou média (41,74,76–84). Alguns estudos mostram faixa etária mais baixa e contribuição do uso de drogas endovenosas (77,79,83,84) na aquisição de bacteremia por *S. aureus*, em amostras totalmente diversas da nossa, vez que não tivemos nenhum paciente usuário de drogas injetáveis.

É importante a avaliação da idade, visto que a idade mais avançada está relacionada a óbito em várias coortes (41,74,76–82). Em nosso estudo, após regressão logística binomial, a idade foi associada à maior taxa de óbito, com aumento de 3.5% de mortalidade para cada ano a mais de idade.

Em relação às comorbidades, em nosso estudo, pelo menos uma comorbidade foi descrita nos pacientes que evoluíram ao óbito por BSA, sendo as principais: doenças cardiovasculares, hipertensão (HAS), diabetes mellitus (DM2), insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC). No estudo realizado por Paulsen *et al* (82), a IC apresentou OR 2.4 (IC 95%, 1.21-4.8, *p*=0.01) e doença renal crônica OR 2.18 (IC 95% 1.11-4.27, *p*=0.02) o que foi semelhante ao encontrado em nosso estudo. Uma coorte retrospectiva comparou 390 pacientes portadores de IC com 2248 pacientes sem IC internados por BSA no período de 2000 a 2011, no norte da Dinamarca. Percebeu-se um aumento de 24% na mortalidade de indivíduos portadores de IC em 90 dias após a hospitalização, principalmente naqueles com doenças valvares concomitantes, ou em pacientes com diagnóstico de IC há menos de 3 anos, ou em pacientes em uso de diurético de alça com dose acima de 80mg/dia (57). Já, em relação à DRC, uma coorte retrospectiva em Michigan (Estados Unidos), em 2008, avaliou 68 pacientes com BSA e, após análise multivariada, a DRC apresentou OR ajustada e não ajustada de respectivamente 7 (IC 95% 1.2-40.8, *p*=0.03) e 5,7 (IC 95% 1.2-27, *p*=0.03) para óbito intra-hospitalar (85).

As comorbidades relevantes em indivíduos os quais evoluíram ao óbito após 180 dias de internação por BSA foram IC e DM2. A DM2 é uma doença crônica presente em pacientes com idade avançada com consequente imunossupressão e possui maior chance de estar presente em indivíduos com

BSA devido ao estado de hiperglicemia tecidual e à redução da oxigenação de tecidos (86,87).

6.2 PERFIL LABORATORIAL

Após regressão logística binominal, a creatinina apresentou importância estatística nesta coorte. Nosso estudo mostrou que o risco de óbito intra-hospitalar aumenta em 85% para cada aumento de 1mg/dL de creatinina sérica (OR 1.854, IC 95%: [1.30 – 2.64], p<0.001). Westgeest *et al*. compararam a insuficiência renal aguda em pacientes com BSA complicada e não complicada, e houve evidências de piora de função renal mais frequente em indivíduos com BSA complicada (83/181; OR = 2.70; IC 95%: 1.65–4.42, p<0.01) por diversas causas, entre elas: insuficiência renal pré-renal, imunomediada, nefrotoxicidade de antibióticos, nefrite intersticial e necrose tubular aguda (88). Kaech *et al.* comprovaram que insuficiência renal aguda e hemodiálise foram morbidades independentes na mortalidade dos pacientes por BSA (89).

Apesar de ser um parâmetro pouco específico e sem importância estatística na nossa análise, a proteína C reativa (PCR) apresentou valores sempre bastante acima do limite superior da normalidade nos pacientes com BSA (17.1mg/dL [9.7 – 27.4]). Em uma coorte retrospectiva australiana, pacientes com PCR maior que 16.1mg/dL no dia da admissão evoluíam com mais frequência com BSA complicada (OR 1.85, IC 95% [1.22 – 10.40], p=0.020) (90) assim como PCR maior que 19.0mg/dL (IC 95%: [1.6 – 3.1], p<0.0001), em uma coorte francesa (84), a qual teve relação semelhante com mortalidade; já, em uma coorte prospectiva e multicêntrica, na Finlândia, este valor encontrava-se acima de 10.8mg/dL à admissão (IC 95%: [1.4 – 4.8], p=0.004) (91).

6.3 EPIDEMIOLOGIA

No nosso estudo, verificamos que cerca de 66% dos pacientes apresentaram BSA de origem hospitalar, valor que chama a atenção quando comparamos com os trabalhos publicados (**Tabela 19**) pois apenas uma coorte apresenta o valor acima do nosso em relação ao número de BSA hospitalar (41). Isto decorre possivelmente de falha nos cuidados com os cateteres profundos, como indicado por agências regulatórias e seguidos pelo SCIH do INC , e falhas nos protocolos para prevenção de infecções de sítios cirúrgicos (92–94).

6.4 PRINCIPAIS FOCOS DA BACTEREMIA POR *S. AUREUS*

O foco mais frequentemente identificado para BSA em nosso estudo foram cateteres vasculares, seguido de infecções de pele e partes moles. Notamos uma baixa frequência de foco não identificado, ao compararmos com a literatura. Possivelmente isto se deu no contexto da prática num cenário de instituto de referência cardiológica, onde os pacientes eram submetidos a procedimentos e cirurgias cardíacas, com acesso a ecocardiografia. De fato, 18/120 (15%) tinham acometimento de valva nativa, de prótese valvar ou de dispositivo intracardíaco. É importante notar que nosso estudo identificou 22 casos de EI, o que corresponde a 19% das BSA, e destes 2/3 foram de origem hospitalar. Outros estudos recentes confirmam que a endocardite por *S. aureus* é frequentemente de origem hospitalar (41,84,95).

Em um estudo prospectivo internacional de endocardite infecciosa, verificou-se que o patógeno mais comum é *S. aureus*, com 31.2% dos casos e é responsável por aumento da mortalidade intra-hospitalar (OR 1.54; IC 95% 1.14-2.08) (96). Já, em um outro estudo prospectivo, foram diagnosticados 22% quadros de endocardites infecciosas após BSA na Dinamarca (97). De acordo com a Tabela 19, a taxa de frequência de EI no INC está dentro do esperado nas coortes avaliadas.

Em um estudo observacional, realizado a partir de dados do Estudo de Coorte Prospectiva de Colaboração Internacional sobre Endocardite, entre 2000 e 2012, verificou-se que 8.3% do total de pacientes do estudo (7715 pacientes) evoluíram com endocardite infecciosa a partir do cateter de hemodiálise, diferentemente do que observamos em nosso estudo, em que nenhum dos nossos pacientes com cateter de HD apresentou EI (98).

Após ICS, infecção de pele e de tecidos subcutâneos, principalmente em feridas operatórias, predominou nas BSA do INC, como relatado em diversas coortes (Tabela 19). Não foram encontrados, nos prontuários, relatos de infecção de pele e de partes moles em safenectomias, sendo mediastinite e osteomielite de esterno as principais infecções de sítio cirúrgico observadas.

6.5 RESISTÊNCIA DO *S. AUREUS* E TRATAMENTO

O tratamento adequado e a abordagem do foco da BSA são fundamentais para o manejo do paciente e para que não haja recaída da BSA (99).

A frequência de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), incluindo o CA-MRSA foi de 27 (22.5%) em nosso estudo. Na tabela 19, percebe-se que há semelhança com a coorte realizada em Porto Alegre (22%) (74) e há uma discrepância em relação às coortes dos Estados Unidos, Canadá e Israel, onde o MRSA é predominante em suas análises, apesar do desenvolvimento econômico desses países (41,76,78,80,83). Já, na Noruega, a frequência foi bem abaixo em relação à nossa (80,82).

O tratamento para MRSA em nossa coorte foi predominantemente feito com vancomicina ou daptomicina. A vancomicina é o antibiótico de primeira escolha para infecções por MRSA, porém a daptomicina não é inferior, devendo-se individualizar o tratamento de cada paciente com suspeita ou diagnóstico de BSA. O protocolo de tratamento de endocardite infecciosa do INC orienta a suspensão de vancomicina e a troca para daptomicina quando ocorrer: MRSA e hipersensibilidade à vancomicina ou MIC de vancomicina $\geq$ 1.5 ou, ainda, insuficiência renal moderada a grave. No INC, realiza-se rotineiramente a vancocinemia, para que o paciente em uso de vancomicina tenha menor risco de nefrotoxicidade e para que níveis séricos adequados (de 15 a 20 mcg/mL) sejam efetivamente alcançados e, consequentemente, haja maior segurança no tratamento de infecções graves e complicadas. A duração do tratamento também é discutida de acordo com a classificação da BSA, se complicada ou não. No caso desta última, a duração do tratamento é de 14 dias após a primeira hemocultura negativa; já, no caso da primeira, deve-se durar de quatro a seis semanas (44,46,100,101). Os pacientes do nosso estudo foram submetidos a uma mediana de 14 dias de tratamento com vancomicina e a 28 dias com daptomicina.

Outros antibióticos, como beta lactâmicos, sulfametoxazol-trimetoprima, ou linezolida, foram utilizados como terapia de desescalonamento e/ou consolidação em nossos pacientes. É interessante notar que apesar do perfil de sensibilidade favorável ao sulfametoxazol-trimetoprima, nenhum dos pacientes o utilizou, possivelmente por terem disfunção renal concomitante e/ou usarem

inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores da angiotensina ou ainda espironolactona.

6.6 MORTALIDADE POR BSA

Devemos destacar a mortalidade com BSA em nosso estudo: aproximadamente 60% dos pacientes com BSA em nosso estudo evoluíram para óbito, valor três vezes superior ao relatado em várias coortes ou metanálises de outros países. A mortalidade geral por BSA intra-hospitalar é reportada entre 20 a 30% (102). Kaasch *et al*. realizaram uma metanálise de cinco coortes prospectivas em países europeus, cuja população total era de 3395 indivíduos com BSA e a mortalidade foi de 21% (103). Tais evidências sugerem que os pacientes do INC necessitam de maior atenção às comorbidades (insuficiência cardíaca e doença renal crônica), ao fato de serem portadores de próteses valvares e marcapassos, e ao uso de acessos venosos profundos, pois estes são a principal porta de entrada para *S. aureus*. Seguir o *bundle* do cateter vascular é extremamente importante e necessário. Além disso, como são realizadas cirurgias cardíacas diariamente no instituto, as medidas para prevenção de infecção de sítio cirúrgico são fundamentais, como banho com clorexidina 2% 24 horas antes do procedimento; tricotomia duas horas antes do procedimento; manter a temperatura do paciente acima de 36ºC no pós-operatório imediato; realização de antibioticoprofilaxia cirúrgica uma hora antes da incisão; e manutenção de glicemia perioperatória e pós operatória menor que 200mg/dL (104).

No nosso estudo, BSA secundária à infecção de corrente sanguínea (ICS) foi responsável por cerca de 50% dos óbitos; dos nove pacientes, cuja porta de entrada para BSA foi o cateter de hemodiálise, oito evoluíram para óbito e não houve relação com EI. Por outro lado, em uma coorte prospectiva em um hospital australiano, de 2015 a 2018, pacientes com necessidade de hemodiálise não apresentaram BSA complicada pois foram rapidamente avaliados pelo serviço médico após a suspeição da infecção e, portanto, foi realizada a rápida remoção do cateter (90).

Dentre as 22 endocardites por *S. aureus* em nosso estudo, 17(77,3%) ocorreram por MSSA, sendo mais frequente também em estudo prospectivo

multicêntrico nos Estados Unidos, em que 44/64 (69%) endocardites também foram por cepa sensível.

A mortalidade por mediastinite após esternotomoia mediana é de aproximadamente 40%, principalmente devido ao diagnóstico tardio. Para o tratamento desta complicação, deve ser realizada uma nova cirurgia para inspeção e debridamento (105). A mortalidade relacionada à mediastinite em nosso estudo foi baixa em relação às publicações sobre o tema, muito provavelmente devido ao diagnóstico da BSA ter ocorrido anteriormente ao da mediastinite (67,68,105) ou, então, por serem antigos os dados da literatura.

6.7 LIMITAÇÕES E FORÇAS DO ESTUDO

Uma das limitações do estudo é seu desenho retrospectivo, com situações em que variáveis não foram encontradas nos registros. Além disso, é um estudo unicêntrico, com foco em pacientes cardiopatas, e desse modo pode não ser representativo de outros estudos em BSA.

Pontos positivos de nosso estudo são a análise de bacteremia por *S. aureus* em uma população cardiopata, pouco estudada em sua especificidade. Além disso, foi possível evidenciar fatores relacionados ao óbito, que apontam para medidas preventivas para esta grave infecção.

7 CONCLUSÕES

O perfil clínico dos pacientes internados no INC por BSA mostrou elevada proporção de indivíduos com comorbidades, cirurgia cardíaca e procedimentos recentes. A mortalidade intra-hospitalar por BSA, no período de 2013 a 2020, no INC, foi elevada (58%) e os fatores prognósticos foram idade avançada e alteração do valor de creatinina. A infecção de corrente sanguínea foi o principal foco de BSA no instituto e encontra-se associada a risco de óbito em análise univariada. Dos pacientes internados por BSA, no INC, 19% apresentaram endocardite infecciosa. Quase 2/3 dos pacientes necessitaram de terapia intensiva após o diagnóstico/suspeição de BSA. Cerca de metade dos pacientes tiveram cirurgias ou procedimentos realizados em função da BSA. Quase um quarto dos isolados nas BSA era meticilina resistente. Não houve recaída ou uma nova infecção por *S. aureus* em 180 dias.

REFERÊNCIAS

1. Lyell A. Alexander Ogston, micrococci, and Joseph Lister. Journal of the American Academy of Dermatology. 1º de fevereiro de 1989;20(2):302–10.

2. Ogston A. Micrococcus Poisoning. J Anat Physiol. outubro de 1882;17(Pt 1):24–58.

3. Cowan ST, Shaw C, Williams REO. Type Strain for Staphylococcus aureus Rosenbach. Journal of General Microbiology. 1º de fevereiro de 1954;10(1):174–6.

4. Götz F, Bannerman T, Schleifer KH. The Genera Staphylococcus and Macrococcus. The Prokaryotes. 2006;5–75.

5. Comments concerning the taxonomy of the genera Micrococcus and Staphylococcus1 | Microbiology Society [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2024]. Disponível em: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/0096266X-5-2-61

6. Agreement Between Deoxyribonucleic Acid Base Composition and Taxometric Classification of Gram-Positive Cocci [Internet]. [citado 20 de dezembro de 2024]. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/jb.90.1.136-140.1965

7. Santos AL dos, Santos DO, Freitas CC de, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. J Bras Patol Med Lab. dezembro de 2007;43:413–23.

8. Lowy FD. Staphylococcus aureus Infections. The New England Journal of Medicine. 1998;

9. Foster TJ, McDevitt D. Surface-associated proteins of *Staphylococcus aureus:* Their possible roles in virulence. FEMS Microbiology Letters. maio de 1994;118(3):199–205.

10. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Medicina Intensiva. 1º de janeiro de 2018;42(1):5–36.

11. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? Journal of Clinical Microbiology. novembro de 2007;45(11):3546–8.

12. Foster T. Staphylococcus. Em: Baron S, organizador. Medical Microbiology [Internet]. 4th ed Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [citado 12 de julho de 2023]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8448/

13. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis. julho de 1996;23(1):40–6.

14. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, Brandão TJD, Januário-da-Silva CA, Correia MG, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. Infection. agosto de 2016;44(4):459–66.

15. Pasternak J. New methods of microbiological identification using MALDI-TOF. Einstein (São Paulo). março de 2012;10(1):118–9.

16. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology and Infection. fevereiro de 2013;19(2):141–60.

17. Mimica MJ, Mendes CMF. Diagnóstico laboratorial da resistência à oxacilina em Staphylococcus aureus. J Bras Patol Med Lab. dezembro de 2007;43(6):399–406.

18. EUCAST Breakpoint Tables. 12.

19. Campana EH, Carvalhaes CG, Barbosa PP, Machado AMDO, Paula AMD, Gales AC. Avaliação das metodologias M.I.C.E.®, Etest® e microdiluição em caldo para determinação da CIM em isolados clínicos. J Bras Patol Med Lab. abril de 2011;47(2):157–64.

20. Kim NH, Choi Y, Kwon K, Park JS, Park KU, Moon SM, et al. Anti-Alpha-Toxin Antibody Responses and Clinical Outcomes of Staphylococcus aureus Bacteremia. J Korean Med Sci. 6 de abril de 2023;38(16):e129.

21. Laux C, Peschel A, Krismer B. Staphylococcus aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. Microbiology Spectrum. 19 de abril de 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0029–2018.

22. Balasubramanian D, Harper L, Shopsin B, Torres VJ. Staphylococcus aureus pathogenesis in diverse host environments. Pathog Dis. 19 de janeiro de 2017;75(1):ftx005.

23. Kejela T, Bacha K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 4 de junho de 2013;12:11.

24. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet. 1º de maio de 2010;375(9725):1557–68.

25. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol. abril de 2019;17(4):203–18.

26. Mergenhagen KA, Starr KE, Wattengel BA, Lesse AJ, Sumon Z, Sellick JA. Determining the Utility of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nares Screening in Antimicrobial Stewardship. Clinical Infectious Diseases. 22 de agosto de 2020;71(5):1142–8.

27. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. The Lancet Infectious Diseases. 1º de maio de 2005;5(5):275–86.

28. DeLeo FR, Diep BA, Otto M. Host Defense and Pathogenesis in Staphylococcus aureus Infections. Infect Dis Clin North Am. março de 2009;23(1):17–34.

29. Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(12):1499–516.

30. Kwiecinski JM, Horswill AR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. Current Opinion in Microbiology. 1º de fevereiro de 2020;53:51–60.

31. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 23 de maio de 2016;353:i1585.

32. Gherardi G. Staphylococcus aureus Infection: Pathogenesis and Antimicrobial Resistance. Int J Mol Sci. 3 de maio de 2023;24(9):8182.

33. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother. 2010;16(4):225–54.

34. Zurita J, Mejía C, Guzmán-Blanco M. Diagnóstico e teste de sensibilidade para Staphylococcus aureus resistente à meticilina na América Latina. Braz J Infect Dis. dezembro de 2010;14:97–106.

35. Tacconelli E, Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. Increased mortality among elderly patients with meticillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. J Hosp Infect. novembro de 2006;64(3):251–6.

36. Leme RCP, Bispo PJM, Salles MJ. Community-genotype methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. janeiro de 2021;25(1):101539.

37. Corey GR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: definitions and treatment. Clin Infect Dis. 15 de maio de 2009;48 Suppl 4:S254-259.

38. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. Infectious Disease Clinics of North America. março de 2021;35(1):81–105.

39. Chia JWZ, Hsu LY, Chai LYA, Tambyah PA. Epidemiology and outcomes of community-onset methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia in a university hospital in Singapore. BMC Infect Dis. 7 de fevereiro de 2008;8:14.

40. Das I, O'Connell N, Lambert P. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of Staphylococcus aureus bacteraemia in a university hospital in UK. J Hosp Infect. fevereiro de 2007;65(2):117–23.

41. Finkelstein R, Agmon Y, Braun E, Kassis I, Sprecher H, Raz A, et al. Incidence and risk factors for endocarditis among patients with health care-associated Staphylococcus aureus bacteraemia. Scand J Infect Dis. dezembro de 2012;44(12):934–40.

42. Yahav D, Schlesinger A, Shaked H, Goldberg E, Paul M, Bishara J, et al. Clinical presentation, management and outcomes of Staph aureus bacteremia (SAB) in older adults. Aging Clin Exp Res. abril de 2017;29(2):127–33.

43. Bergin SP, Holland TL, Fowler VG, Tong SYC. Bacteremia, Sepsis, and Infective Endocarditis Associated with Staphylococcus aureus. Em: Bagnoli F, Rappuoli R, Grandi G, organizadores. Staphylococcus aureus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 9 de agosto de 2023]. p. 263–96. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 409). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/82_2015_5001

44. Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, et al. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. Antimicrob Agents Chemother. março de 2013;57(3):1150–6.

45. Fowler VG, Kaye KS, Simel DL, Cabell CH, McClachlan D, Smith PK, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia After Median Sternotomy: Clinical Utility of Blood Culture Results in the Identification of Postoperative Mediastinitis. Circulation. 8 de julho de 2003;108(1):73–8.

46. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. Clinical Infectious Diseases. 1º de fevereiro de 2011;52(3):e18–55.

47. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation. 13 de outubro de 2015;132(15):1435–86.

48. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 21 de novembro de 2015;36(44):3075–128.

49. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. abril de 2000;30(4):633–8.

50. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med. março de 1994;96(3):200–9.

51. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, et al. Infective Endocarditis Due to Staphylococcus aureus: 59 Prospectively Identified Cases with Follow-up. Clinical Infectious Diseases. 1º de janeiro de 1999;28(1):106–14.

52. Horino T, Hori S. Metastatic infection during Staphylococcus aureus bacteremia. Journal of Infection and Chemotherapy. fevereiro de 2020;26(2):162–9.

53. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de fevereiro de 2016;315(8):801–10.

54. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. BMC Infect Dis. 19 de outubro de 2011;11:279.

55. McNamara JF, Harris PNA, Chatfield MD, Paterson DL. Acute Myocardial Infarction and Community-acquired Staphylococcus aureus Bloodstream Infection: An Observational Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. 1º de novembro de 2021;73(9):e2647–55.

56. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Circulation. 15 de outubro de 2013;128(16):1810–52.

57. Smit J, Adelborg K, Thomsen RW, Søgaard M, Schønheyder HC. Chronic heart failure and mortality in patients with community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia: a population-based cohort study. BMC Infect Dis. 25 de maio de 2016;16:227.

58. Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2010;33(4):407–13.

59. Obeid KM, Szpunar S, Khatib R. Long-Term Outcomes of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2012;35(8):961–5.

60. Pichtchoulin S, Selmeryd I, Freyhult E, Hedberg P, Selmeryd J. Staphylococcus aureus bacteremia and cardiac implantable electronic devices in a county hospital setting: a population-based retrospective cohort study. Ups J Med Sci. 5 de março de 2021;126:10.48101/ujms.v126.5653.

61. Sohail MR, Palraj BR, Khalid S, Uslan DZ, Al-Saffar F, Friedman PA, et al. Predicting Risk of Endovascular Device Infection in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia (PREDICT-SAB). Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. fevereiro de 2015;8(1):137–44.

62. Berge A, Carlsén C, Petropoulos A, Gadler F, Rasmussen M. Staphylococcus aureus bacteraemia, cardiac implantable electronic device, and the risk of endocarditis: a retrospective population–based cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2023;42(5):583–91.

63. Sadoyma G, Diogo Filho A, Gontijo Filho PP. Central venous catheter-related bloodstream infection caused by Staphylococcus aureus: microbiology and risk factors. Braz J Infect Dis. abril de 2006;10(2):100–6.

64. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [citado 12 de agosto de 2023]. Disponível em: https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/

65. San Juan R, Aguado JM, López MJ, Lumbreras C, Enriquez F, Sanz F, et al. Accuracy of blood culture for early diagnosis of mediastinitis in febrile patients after cardiac surgery. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1º de março de 2005;24(3):182–9.

66. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. American Journal of Infection Control. junho de 1988;16(3):128–40.

67. Combes A, Trouillet J, Joly-Guillou M, Chastre J, Gibert C. The Impact of Methicillin Resistance on the Outcome of Poststernotomy Mediastinitis Due to *Staphylococcus aureus*. CLIN INFECT DIS. 15 de março de 2004;38(6):822–9.

68. Gottlieb GS, Fowler VGJ, Kong LK, McClelland RS, Gopal AK, Marr KA, et al. Staphylococcus aureusbacteremia in the surgical patient: a prospective analysis of 73 postoperative patients who developedStaphylococcus aureusbacteremia at a tertiary care facility1. Journal of the American College of Surgeons. janeiro de 2000;190(1):50.

69. Cunha BA. Osteomyelitis in Elderly Patients. CLIN INFECT DIS. agosto de 2002;35(3):287–93.

70. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Ann Intern Med. 19 de novembro de 2002;137(10):791–7.

71. G S, Pp GF. Risk factors for methicillin resistant and sensitive Staphylococcus aureus infection in a Brazilian university hospital. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases [Internet]. junho de 2000 [citado 13 de outubro de 2024];4(3). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934497/

72. Tenório MTF, Porfírio Z, Lopes AC, Cendon S. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in a tertiary hospital in Maceió, Alagoas, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 1º de março de 2010;14(2):175–9.

73. Panesso D, Planet P, Diaz L, Hugonnet JE, Tran TT, Narechania A, et al. Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus, Brazil - Volume 21, Number 10—October 2015 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 13 de outubro de 2024]; Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/14-1914_article

74. Riche CVW, Cassol R, Falci DR, Ramirez M, Dias CAG. Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremic patients in Southern Brazil. PLOS ONE. 13 de abril de 2023;18(4):e0283774.

75. de Oliveira Conterno L, Wey SB, Castelo A. Staphylococcus aureus bacteremia: comparison of two periods and a predictive model of mortality. Braz J Infect Dis. dezembro de 2002;6(6):288–97.

76. Bishara J, Goldberg E, Leibovici L, Samra Z, Shaked H, Mansur N, et al. Healthcare-associated vs. hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Int J Infect Dis. junho de 2012;16(6):e457-463.

77. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical Identifiers of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. Archives of Internal Medicine. 22 de setembro de 2003;163(17):2066–72.

78. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, Perencevich EN, Livorsi DJ, Diekema DJ, et al. Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014. JAMA Internal Medicine. 1º de outubro de 2017;177(10):1489–97.

79. Khan UA, Zaidi SH, Majeed H, Lopez E, Tofighi D, Andre P, et al. Clinical Risk Factors for Infective Endocarditis Patients With Staphylococcus Aureus Bacteremia and the Diagnostic Utility of Transesophageal Echocardiogram. Current Problems in Cardiology. 1º de novembro de 2022;47(11):101331.

80. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. J Infect Dis. 1º de agosto de 2008;198(3):336–43.

81. Malani PN, Rana MM, Banerjee M, Bradley SF. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: The Association Between Age and Mortality and Functional Status. Journal of the American Geriatrics Society. 2008;56(8):1485–9.

82. Paulsen J, Mehl A, Askim Å, Solligård E, Åsvold BO, Damås JK. Epidemiology and outcome of Staphylococcus aureus bloodstream infection and sepsis in a Norwegian county 1996–2011: an observational study. BMC Infectious Diseases. 4 de março de 2015;15(1):116.

83. Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical Risk Factors for Infective Endocarditis in Staphylococcus aureus Bacteremia. Tex Heart Inst J. 1º de fevereiro de 2017;44(1):10–5.

84. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. Staphylococcus aureus Bloodstream Infection and Endocarditis - A Prospective Cohort Study. Greub G, organizador. PLoS ONE. 28 de maio de 2015;10(5):e0127385.

85. Malani PN, Rana MM, Banerjee M, Bradley SF. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: The Association Between Age and Mortality and Functional Status. J American Geriatrics Society. agosto de 2008;56(8):1485–9.

86. Smit J. Community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia: Studies of risk and prognosis with special attention to diabetes mellitus and chronic heart failure. Dan Med J. maio de 2017;64(5):B5379.

87. Smit J, Søgaard M, Schønheyder HC, Nielsen H, Frøslev T, Thomsen RW. Diabetes and risk of community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia: a population-based case-control study. Eur J Endocrinol. maio de 2016;174(5):631–9.

88. Westgeest AC, Schippers EF, Delfos NM, Visser LG, de Fijter JW, de Boer MGJ, et al. Acute kidney injury in Staphylococcus aureus bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. março de 2022;41(3):431–7.

89. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. Clinical Microbiology and Infection. 1º de abril de 2006;12(4):345–52.

90. Botheras CL, Bowe SJ, Cowan R, Athan E. C-reactive protein predicts complications in community-associated S. aureus bacteraemia: a cohort study. BMC Infect Dis. 1º de abril de 2021;21:312.

91. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia. Póvoa P, organizador. PLoS ONE. 16 de maio de 2016;11(5):e0155644.

92. Mitchell BG, Collignon PJ, McCann R, Wilkinson IJ, Wells A. A Major Reduction in Hospital-Onset Staphylococcus aureus Bacteremia in Australia—12 Years of Progress: An Observational Study. Clinical Infectious Diseases. 1º de outubro de 2014;59(7):969–75.

93. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA Nº 03 / 2023 - Critérios Diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de notificação nacional obrigatória para o ano de 2023 — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 19 de novembro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-gvims-ggtes-dire3-anvisa-no-03-2023-criterios-diagnosticos-das-

infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-de-notificacao-nacional-obrigatoria-para-o-ano-de-2023/view

94. CDC. Infection Control. 2024 [citado 19 de novembro de 2024]. CDC's Core Infection Prevention and Control Practices for Safe Healthcare Delivery in All Settings. Disponível em: https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/core-practices/index.html

95. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of Staphylococcus aureus bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. Clin Microbiol Infect. abril de 2006;12(4):345–52.

96. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 9 de março de 2009;169(5):463–73.

97. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr. junho de 2011;12(6):414–20.

98. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, Kourany WM, Almirante B, Carosi G, et al. Infective Endocarditis in Patients on Chronic Hemodialysis. J Am Coll Cardiol. 6 de abril de 2021;77(13):1629–40.

99. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. The Lancet Infectious Diseases. 1º de março de 2011;11(3):208–22.

100. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. Crit Care. 14 de agosto de 2017;21:211.

101. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. JAMA. 1º de outubro de 2014;312(13):1330.

102. Kern WV. Management of Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. Curr Opin Infect Dis. agosto de 2010;23(4):346–58.

103. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect. março de 2014;68(3):242–51.

104. Andrade LS de, Siliprandi EMO, Karsburg LL, Berlesi FP, Carvalho OL da F, Rosa DS da, et al. "Bundle" de Prevenção de Sítio Cirúrgico em Cirurgia Cardíaca. Arq Bras Cardiol. 8 de abril de 2019;112:769–74.

105. Fowler VG, Kaye KS, Simel DL, Cabell CH, McClachlan D, Smith PK, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia After Median Sternotomy: Clinical Utility of Blood Culture Results in the Identification of Postoperative Mediastinitis. Circulation. 8 de julho de 2003;108(1):73–8.

APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO REDCAP

Utilizado para coletar informações sobre pacientes com Bacteremia por *Staphylococcus aureus* no Instituto. Nacional de Cardiologia de 2013 a 2020.

Codebook do Dicionário de Dados

Bacteremia por Staphylococcus Aureus (PID: 408)

06/12/2024 09:15

Instrumentos	
Instrumento	**Nome do formulário**
Dados demográficos	dados_demogrficos
Dados basais	dados_basais
Exame Físico	exame_fsico
Laboratório na internação	laboratrio_na_internao
Exames de imagem	exames_de_imagem
Nova infecção/internação	nova_infecointernao
Desfecho	desfecho

#	Nome da Varável/Campo	Denominador do Campo *Observação do Campo*	Atributos de Campo(Tipo, Validação, Escolhas, Cálculos, etc.)
Instrumento: Dados demográficos (dados_demogrficos)			
1	record_id	Record ID	text
2	prontuario	Cabeçalho da Seção: *Identificação do paciente* Prontuário	text (integer), Required, Identifier
3	iniciais	Iniciais do nome *Inserir as iniciais do nome do paciente*	text, Required, Identifier
4	genero	Gênero	radio, Required 1 Feminino 2 Mascullino Alinhamento personalizado: RH
5	dt_nascimento	Data de nascimento	text (date_dmy), Required Alinhamento personalizado: RH Anotações de Campo: @HIDEBUTTON
6	dt_interna	Data da internação	text (date_dmy)
7	idade	Idade	calc Cálculos: rounddown(datediff([dt_nascimento], [dt_interna],"y","dmy",true))
8	escolaridade	Escolaridade	dropdown 1 Analfabeto 2 Ensino fundamental incompleto 3 Ensino fundamental completo 4 Ensino médio incompleto

			5 Ensino médio completo 6 Superior Incompleto 7 Superior completo
9	renda_familiar	Renda mensal familiar	dropdown 1 Menos de um salário mínimo 2 Até um salário mínimo 3 De 1 a 2 salários mínimo 4 2 a 3 salários mínimo 5 3 a 4 salários mínimo 6 acima de 4 salários mínimo
10	peso	Peso (kg) *kg*	text (number)
11	altura	Altura (cm) *cm*	text (number)
12	imc	IMC	calc Cálculos: round(([peso]*10000)/(([altura])^(2)),1)
13	dados_demogrficos_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrumento: Dados basais (dados_basais)			
14	insuf_cardio	Cabeçalho da Seção: *Comorbidades* Insuficiência cardíaca congestiva	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
15	coronariopatia	Coronariopatia	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
16	valvulopatia	Valvulopatia	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
17	aortopatia	Aortopatia	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
18	cardio_cong	Cardiopatia congênita	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim

19	chagas	Doença de Chagas	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
20	has	Hipertensão arterial	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
21	diabetes	Diabetes	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
22	dislipidemia	Dislipidemia	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
23	drc	Doença renal crônica	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
24	dpoc	Doença pulmonar obstrutiva crônica	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
25	hepatopatia	Hepatopatia	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
26	hiv	HIV	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
27	tabagismo	Tabagismo	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
28	hemodialise Mostrar o campo SOMENTE se: [drc] = '1'	Em hemodiálise	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
29	aas	Cabeçalho da Seção: *Medicações em uso contínuo* AAS	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
30	varfarina	Varfarina	radio (Matriz)

			0 Não 1 Sim
31	clopidogrel	Clopidogrel	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
32	hipoglice_orais	Hipoglicemiantes orais	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
33	insulina	Insulina	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
34	antihiper_orais	Anti-hipertensivos orais	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
35	antiarritmicos	Antiarrítmicos	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
36	estatina	Estatina	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
37	alergia_antib	Cabeçalho da Seção: *Antecedentes Pessoais Antibiótico* Alergia a antibiótico	dropdown 0 Não 1 Sim
38	qual_antib Mostrar o campo SOMENTE se: [alergia_antib] = '1'	Qual antibiótico ?	dropdown 1 Penicilina 2 Sulfa 3 Vancomicina 4 Daptomicina 9 Outro
39	outro_antib Mostrar o campo SOMENTE se: [qual_antib] = '9'	Outro antibiótico	text
40	cir_previa	Cabeçalho da Seção: *Procedimento ou cirurgia prévia* Procedimento ou cirurgia prévia	dropdown 0 Não 1 Sim

41	periodo_interna Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Período de internação	dropdown 1 Menos de um ano 2 Mais de um ano
42	dt_cir Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Data da cirurgia	text (date_dmy)
43	revasc Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Revascularização do miocardio	dropdown 0 Não 1 Sim
44	troca_valvar Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Troca valvar	dropdown 0 Não 1 Sim
45	cir_aorta Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Cirurgia de aorta	dropdown 0 Não 1 Sim
46	cardio_congenita Mostrar o campo SOMENTE se: [cir_previa] = '1'	Correção de cardiopatia congênita	dropdown 0 Não 1 Sim
47	nova_cir	Nova cirurgia na internação?	dropdown 0 Não 1 Sim
48	qual_nova_cir Mostrar o campo SOMENTE se: [nova_cir] = '1'	Qual nova cirurgia	dropdown 1 Prótese valvar 2 Dispositivo intracardíacos 3 Cateterismo cardíaco 9 Outra
49	outra_nova_cir Mostrar o campo SOMENTE se: [qual_nova_cir] = '9'	Qual outra cirurgia?	text
50	dados_basais_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified

			2 Complete
Instrumento: Exame Físico (exame_fsico)			
51	ecg	Escala de Coma de Glasgow (ECG)	text (number)
52	pas	Pressão Arterial Sistólica (PAS)	text (number)
53	pad	Pressão Arterial Diastólica (PAD)	text (number)
54	pam	Pressão arterial média (PAM)	calc Cálculos: round(2*[pad]+([pas]))/3
55	fc	Frequência Cardiaca	text (number)
56	fr	Frequência Respiratória	text (number)
57	pao2_fio2	PaO2/FiO2 *mmHg*	text (number)
58	temperatura	Temperatura (°C)	text (number)
59	exame_fsico_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrumento: Laboratório na internação (laboratrio_na_internao)			
60	hemoglobina	Cabeçalho da Seção: *Exames laboratoriais na internação hospitalar em até 48h da bacteremia* Hemoglobina *g/dL*	text (number)
61	hematocrito	Hematócrito *%*	text (number)
62	leucocitos	Leucócitos	text (number)
63	bastoes	Bastões *%*	text (number)
64	segmentados	Segmentados *%*	text (number)
65	plaquetas	Plaquetas *ul*	text (number)
66	pcr	PCR *mg/dl*	text (number)
67	vhs	VHS *mm/h*	text (number)
68	albumina	Albumina *g*	text (number)
69	creatinina	Creatinina *mg/dl*	text (number)
70	bilirrubina_total	Bilirrubina total *mg/dl*	text (number)
71	lactato	Lactato *mg/dl*	text

72	hemo_positiva	Cabeçalho da Seção: *Hemoculturas* Houve hemoculturas positivas	dropdown 0 Não 1 Sim
73	dt_hemo_positiva Mostrar o campo SOMENTE se: [hemo_positiva] = '1'	Data da hemocultura positiva	text (date_dmy)
74	persiste_hemo Mostrar o campo SOMENTE se: [hemo_positiva] = '1'	Houve persistência de positividade de hemocultura	dropdown 0 Não 1 Sim
75	valvula_nat	Cabeçalho da Seção: *Foco bacteriano na internação* Válvula nativa	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
76	protese_valvar	Prótese valvar	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
77	marcapasso	Marcapasso	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
78	foco_pulmao	Foco pulmonar	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
79	pele	Pele/Subcutâneo	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
80	mediastinite	Mediastinite	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
81	osteomielite	Osteomielite (esterno)	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim
82	inf_co_sang	Infecção de corrente sanguínea	radio (Matriz) 0 Não 1 Sim

83	tp_acesso Mostrar o campo SOMENTE se: [inf_co_sang] = '1'	Tipo de acesso	dropdown 1 Punção venosa profunda 2 Acesso venoso periférico 3 Cateter de hemodiálise
84	foco_n_definitivo	Foco não definitivo	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
85	abordou_foco	Abordou o foco	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
86	dt_abordagem Mostrar o campo SOMENTE se: [abordou_foco] = '1'	Data da abordagem	text (date_dmy) Alinhamento personalizado: RH
87	endocardite	Paciente apresentou endocardite	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
88	origem Mostrar o campo SOMENTE se: [endocardite] = '1'	Origem	dropdown 1 Hospitalar 2 Comunitária 3 Assistência não hospitalar Alinhamento personalizado: RH
89	laboratrio_na_internao_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrumento: Exames de imagem (exames_de_imagem)			
90	eco_trans	Cabeçalho da Seção: *Exame de Imagem* Ecocardiograma transtorácico	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
91	dt_eco_trans	Data Eco transtorácico	text (date_dmy)

	Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_trans] = '1'		
92	fe Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_trans] = '1'	Fração de ejeção (FE) *%*	text (number)
93	psap Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_trans] = '1'	Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar(PSAP) *mmHg*	text (number)
94	eco_transesofagico	Ecocardiograma Transesofágico	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
95	dt_eco_transesofagico Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_transesofagico] = '1'	Data Eco transesofágico	text (date_dmy)
96	fe_transesofagico Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_transesofagico] = '1'	Fração de ejeção (FE) *%*	text (number)
97	psap_transesofagico Mostrar o campo SOMENTE se: [eco_transesofagico] = '1'	Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar(PSAP) *mmHg*	text (number)
98	e_metastatico	Cabeçalho da Seção: *Eventos metastáticos* Eventos metastáticos	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
99	ex_imagem	Fez exame de Imagem	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH

100	exames Mostrar o campo SOMENTE se: [ex_imagem] = '1'	Quais exames	checkbox 1, exames___1, Ultrassom 2, exames___2, Tomografia 3, exames___3, PET 4, exames___4, RNM Alinhamento personalizado: RH
101	local Mostrar o campo SOMENTE se: [ex_imagem] = '1'	Local	checkbox 1, local___1, Abdômen 2, local___2, Tórax 3, local___3, Crânio 9, local___9, Outro Alinhamento personalizado: RH
102	outro_local Mostrar o campo SOMENTE se: [local(9)] = '1'	Outro local	text Alinhamento personalizado: RH
103	infarto_hep	Cabeçalho da Seção: *Achados* Infarto hepático	dropdown 0, Não 1, Sim
104	infarto_renal	Infarto renal	dropdown 0, Não 1, Sim
105	infarto_esplenico	Infarto esplênico	dropdown 0, Não 1, Sim
106	abcessos	Abcessos	dropdown 0, Não 1, Sim
107	tsa	Cabeçalho da Seção: *Antibiótico* Realizou teste de sensibilidade antimicrobiano (TSA)	dropdown 0, Não 1, Sim
108	meticilina Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Cabeçalho da Seção: *Teste de sensibilidade* Meticilina	radio (Matriz) 1, Sensível 2, Intermediário 3, Resistente

109	cefazolina Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Cefazolina	radio (Matriz) 1 Sensível 2 Intermediário 3 Resistente
110	sulfa Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Sulfametoxazol - trimetroprim	radio (Matriz) 1 Sensível 2 Intermediário 3 Resistente
111	doxicilina Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Doxicilina	radio (Matriz) 1 Sensível 2 Intermediário 3 Resistente
112	clindamicina Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Clindamicina	radio (Matriz) 1 Sensível 2 Intermediário 3 Resistente
113	outro_tsa Mostrar o campo SOMENTE se: [tsa] = '1'	Outro teste de sensibilidade	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
114	espec_outro_tsa Mostrar o campo SOMENTE se: [outro_tsa] = '1'	Especificar qual outro	text Alinhamento personalizado: RH
115	mic_teicoplanina	Cabeçalho da Seção: *Concentração Mínima Inibitória - MIC* MIC- Teicoplanina *Concentração Mínima Inibitória (MIC)*	text (number)
116	mic_vancomicina	MIC - Vancomicina *Concentração Mínima Inibitória (MIC)*	text (number)
117	mic_daptomicina	MIC - Daptomicina *Concentração Mínima Inibitória (MIC)*	text (number)
118	mic_linezolida	MIC - Linezolida *Concentração Mínima Inibitória (MIC)*	text (number)
119	mic_ceftarolina	MIC - Ceftarolina *Concentração Mínima Inibitória (MIC)*	text (number)
120	qual_tto_bac	Qual antibiótico predominou no tratamento da bacteremia?	dropdown 1 Oxacilina

			2 Cefuroxima 3 Vancomicina 4 Daptomicina 5 Teicoplanina 6 Cefazolina 9 Outro
121	t_antibiotico	Tempo de uso de antibiótico *dias*	text (number)
122	anti_sinergico	Cabeçalho da Seção: *Antibiótico Sinérgico* Antibiótico sinérgico	dropdown 0 Não 1 Rifampicina 2 Gentamicina 3 Sulfametoxazol - Trimetoprima 9 Outro
123	esp_outro_antib Mostrar o campo SOMENTE se: [anti_sinergico] = '9'	Outro antibiótico sinérgico	text
124	alta_antib_supressivo	Cabeçalho da Seção: *Antibiótico supressivo* Alta hospitalar com antibiótico supressivo?	dropdown 0 Não 1 Sim
125	qual_anti_supressivo Mostrar o campo SOMENTE se: [alta_antib_supressivo] = '1'	Qual antibiótico	text
126	exames_de_imagem_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrumento: Nova infecção/internação (nova_infecointernao)			
127	cti	Paciente necessitou de CTI após nova infecção?	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH

128	dt_cti Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Data da internação no CTI	text (date_dmy) Alinhamento personalizado: RH
129	ventilacao_mec Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Necessitou de ventilação mecânica	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
130	quanto_tempo Mostrar o campo SOMENTE se: [ventilacao_mec] = '1'	Quanto tempo *dias*	text (integer) Alinhamento personalizado: RH
131	aminas Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Necessitou de aminas	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
132	lesao_aguda Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Nova lesão renal aguda	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
133	hd Mostrar o campo SOMENTE se: [lesao_aguda] = '1'	Precisou de HD	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
134	proc_realizou Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Realizou procedimento	dropdown 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
135	real_proc Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1' or [proc_realizou] = '1'	Qual procedimento	dropdown 1 Balão intra_aortico 2 ECMO 9 Outro Alinhamento personalizado: RH
136	outro_proc	Outro procedimento	text Alinhamento personalizado: RH

	Mostrar o campo SOMENTE se: [real_proc] = '9'		
137	dt_alta_cti Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Data da alta no CTI	text (date_dmy) Alinhamento personalizado: RH
138	dias_cti Mostrar o campo SOMENTE se: [cti] = '1'	Tempo em dias no CTI *dias*	calc Cálculos: datediff([dt_alta_cti], [dt_cti],"d","dmy") Alinhamento personalizado: RH
139	nova_infecointernao_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 Incomplete 1 Unverified 2 Complete
Instrumento: Desfecho (desfecho)			
140	dt_alta	Data da alta hospitalar	text (date_dmy)
141	transf_outro_hosp	Necessitou de transferência para outro hospital	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
142	mot_transf Mostrar o campo SOMENTE se: [transf_outro_hosp] = '1'	Motivo transferência	text
143	t_internacao	Tempo total de internação (Dias)	calc Cálculos: datediff([dt_alta], [dt_interna],"d","dmy") Alinhamento personalizado: RH
144	obito	Cabeçalho da Seção: *Óbito* Óbito	radio 0 Não 1 Sim Alinhamento personalizado: RH
145	dt_obito Mostrar o campo SOMENTE se: [obito] = '1'	Data do obito	text (date_dmy) Alinhamento personalizado: RH
146	causa_obito Mostrar o campo S	Causa do óbito	dropdown 1 Pela bacteremia

	OMENTE se: [obito] = '1'		9 | Outra causa Alinhamento personalizado: RH
147	outra_causa_obito Mostrar o campo S OMENTE se: [causa_obito] = '9'	Informar outra causa do óbito	text Alinhamento personalizado: RH
148	t_obito_alta	Tempo do óbito após alta (dias) *dias*	calc Cálculos: datediff([dt_alta], [dt_obito],"d","dmy")
149	bito_30d	Óbito após 30 dias?	radio, Required 0 | Não 1 | Sim Alinhamento personalizado: RH
150	obito_180d	Óbito após 180 dias	radio, Required 0 | Não 1 | Sim Alinhamento personalizado: RH
151	obito_30dias	Óbito após 30 dias da alta?	text Alinhamento personalizado: RH Anotações de Campo: @HIDDEN @CALCTEXT(if ([t_obito_alta]>= 30,"Sim",if([t_obito_alta]< 30,"Não","")))
152	obito_180dias	Óbito em seis meses (180 dias) após a alta?	text Alinhamento personalizado: RH Anotações de Campo: @HIDDEN @CALCTEXT(if ([t_obito_alta]>= 180,"Sim",if([t_obito_alta]< 180,"Não","")))
153	desfecho_complete	Cabeçalho da Seção: *Form Status* Complete?	dropdown 0 | Incomplete 1 | Unverified 2 | Complete

ANEXOS

ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia, no dia 8 de março de 2022 (CAAE 55283622.0.0000.5272).

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - INC

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Bacteremia por Staphylococcus aureus em uma unidade de Cardiologia do Rio de Janeiro: desfechos e fatores associados à mortalidade.

Pesquisador: MANUELA DA COSTA MEDEIROS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55283622.0.0000.5272

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.278.463

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes identificados com bacteremia no laboratório de Microbiologia. As variáveis que serão estudadas são: dados demográficos, clínico-laboratoriais, comorbidades, medicações em uso, hábitos de vida, procedimentos anteriores e posteriores à bacteremia, foco da infecção, perfil de sensibilidade do patógeno, antibióticos utilizados, necessidade de internação em terapia intensiva, de hemodiálise, de ventilação mecânica, aminas e desfechos (endocardite, nova cirurgia cardíaca, remoção de dispositivo intracardíaco, óbito intra hospitalar e sobrevida em um ano). Os resultados esperados são: identificar os focos principais de bacteremia, dos pacientes do INC, com o objetivo de estabelecer melhores práticas para prevenção deste evento e publicações sobre o tema S. aureus em paciente cardiológico, pouco explorado em artigos científicos brasileiros. Desse modo, torna-se, então, essencial estudar a bacteremia por S. aureus, uma das principais bactérias responsáveis por ampliar o período de internação e por levar a desfechos graves, bem como avaliar os antibióticos utilizados na assistência à saúde, que lida diretamente com procedimentos invasivos, inserção de dispositivos intracardíacos e próteses valvares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever as características clínico-epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por S. aureus

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

atendidos no INC

Objetivo Secundário:

•Avaliar a frequência de bacteremia por S. aureus em relação às bacteremias totais relacionadas à assistência em saúde;

•Descrever o perfil epidemiológico, as características clínico-laboratoriais e a presença de cateteres venosos de curta permanência, cateteres de hemodiálise e dispositivos intracardíacos em indivíduos que apresentaram bacteremia por S. aureus;

•Descrever a porta de entrada de S. aureus mais frequente nos pacientes internados na instituição;

•Avaliar a proporção de bacteremia por S. aureus em pacientes cardiopatas que evoluíram para endocardite infecciosa ou infecção de dispositivos;

•Avaliar o antimicrobiano de escolha, o tempo total de tratamento, a via utilizada, identificar falhas clínicas e microbiológicas ao tratamento com os antibióticos utilizados, os eventos adversos relacionados aos fármacos e se foi necessária a troca de antibioticoterapia;

•Descrever as concentrações inibitórias mínimas dos antibióticos linezolida, daptomicina e vancomicina para MSSA e MRSA;

•Descrever o perfil de sensibilidade a sulfametoxazol-trimetoprima, clindamicina e doxiciclina dos MRSA;

•Buscar variáveis associadas aos desfechos clínicos uso de aminas, ventilação mecânica, uso de hemodiálise, necessidade de remoção de dispositivo e de cirurgia cardíaca, óbito em pacientes submetidos e não submetidos à cirurgia;

•Avaliar os fatores de risco associados à bacteremia por S. aureus e ao óbito;

•Avaliar sobrevida dos pacientes estudados em um ano;

•Avaliar se houve recaída ou uma nova infecção por S. aureus em um ano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos deste estudo são mínimos. Envolvem a possível perda de confidencialidade dos dados. Contudo, a pesquisadora se compromete a guardar os dados de identificação dos pacientes.

Benefícios: Não há benefícios diretos aos pacientes estudados, porém o estudo acrescentará conhecimento a respeito dessa grave condição que é a bacteremia estafilocócica, especialmente no contexto de pacientes cardiopatas em um instituto cirúrgico.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - INC

Continuação do Parecer: 5.278.463

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante, consistente e apresenta clareza e coerência entre os objetivos e metodologia.

Trata-se de uma coorte retrospectiva, no período de 1° de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020, com análise de prontuários eletrônicos e físicos de pacientes adultos internados no INC, que apresentaram hemoculturas positivas para S. aureus, pelos relatórios do laboratório de Microbiologia do instituto.

O cálculo amostral será de uma amostra de conveniência, obtida a partir dos relatórios de microbiologia, dos pacientes com hemoculturas positivas com S. aureus. Tamanho da amostra de 150 pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise da pendência respondida pela pesquisadora:

1.Faltou incluir à anuência da Chefia do Laboratório de Microbiologia do INC:

PENDÊNCIA ATENDIDA: A pesquisadora apresentou a anuência da chefia do Laboratório do INC.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1858450.pdf	17/02/2022 20:53:14		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoAnuenciaChefiaLaboratorio_Manuela_Medeiros.pdf	17/02/2022 20:52:58	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Saureus_Manuela_Medeiros.pdf	20/01/2022 16:48:28	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5° andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - INC

Continuação do Parecer: 5.278.463

Investigador	Projeto_Saureus_Manuela_Medeiros.pdf	20/01/2022 16:48:28	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Outros	SEI_MS_0024486973_TERMO_DE_INTENCAO_DE_PARTICIPACAO.pdf	20/01/2022 16:46:01	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Declaração de concordância	SEI_MS_0024486972_Termo_anuencia.pdf	20/01/2022 16:43:52	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Manuela_Medeiros.pdf	20/01/2022 16:43:12	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Outros	AVALIACAO_COMISSAO_CIENTIFICA.pdf	20/01/2022 16:42:38	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Manuela_Medeiros.pdf	17/11/2021 11:22:17	MANUELA DA COSTA MEDEIROS	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Março de 2022

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5° andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com