

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INFLUÊNCIA DA PRESSÃO DE COLONIZAÇÃO SOBRE AS TAXAS DE BACTEREMIAS
NOSOCOMIAIS POR *Staphylococcus aureus* METICILINA-RESISTENTE (MRSA) NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: ANÁLISE DA SÉRIE HISTÓRICA (2002 – 2011).**

LUCIANO SELBACH

Orientador: Prof. Dr. RICARDO DE SOUZA KUCHENBECKER

Co-orientador: Prof. Dr. MÁRIO BERNARDES WAGNER

Porto Alegre, Setembro de 2013.

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

INFLUÊNCIA DA PRESSÃO DE COLONIZAÇÃO SOBRE AS TAXAS DE BACTEREMIAS
NOSOCOMIAIS POR *Staphylococcus aureus* METICILINA-RESISTENTE (MRSA) NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: ANÁLISE DA SÉRIE HISTÓRICA (2002 – 2011)

LUCIANO SELBACH

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner

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

Porto Alegre, Brasil.
2013

BANCA EXAMINADORA

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

**Prof. Dr. Roger dos Santos Rosa
Departamento de Medicina Social
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Dr.^a Helena Barreto dos Santos
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Es gibt keine Fakten, nur Interpretationen.

Não existem fatos, apenas interpretações.

Friedrich Nietzsche

DEDICATÓRIA

A Roberta Rayn,

Pelo amor,
pela compreensão,
e pelo companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, e ao **Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**, pela oportunidade e pelo auxílio na minha formação.

Ao **Prof. Ricardo Kuchenbecker**, por sua amizade, dedicação e mente fértil.

Ao **Prof. Mário Wagner**, pelo apoio, amizade e conhecimento, desde o primeiro contato.

À **Dra. Helena Barreto dos Santos**, pela amizade e colaboração com o projeto.

Aos estatísticos **Aline Mancuso** e **Filipe Zabala**.

À equipe de profissionais da **Comissão de Controle de Infecção Hospitalar**, ao **Dr. Rodrigo dos Santos** em especial, e à Unidade de Microbiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, à **Eliane Roesch** em especial.

Aos meus pais: **Jacob Armando Selbach** e **Antonia Moresco Selbach**.

Aos amigos **Luca Parmeggiani** e **Augusto Ferrari**.

Ao **Cláudio Rayn**, pela amizade e incentivo.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	9
1. APRESENTAÇÃO.....	11
2. INTRODUÇÃO.....	12
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3.1 Descrição da bactéria e relevância clínica.....	15
3.1.1 Apresentação clínica das infecções por MRSA.....	16
3.1.1.1 Infecções de pele e tecidos moles.....	17
3.1.1.2 Bacteremia.....	17
3.1.1.3 Endocardite.....	18
3.1.1.4 Infecção osteoarticular.....	18
3.1.1.5 Pneumonia nosocomial.....	18
3.1.1.6 Infecção de ferida operatória.....	19
3.2 Epidemiologia da resistência do <i>S. aureus</i> aos antimicrobianos.....	19
3.2.1 Fatores que afetam as taxas de MRSA.....	20
3.3 Mecanismos de resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> aos antimicrobianos e tratamento de infecções por MRSA.....	23
3.3.1 β -lactâmicos.....	23
3.3.2 Glicopeptídeos.....	24
3.3.3 Macrolídeos e clindamicina.....	24
3.3.4 Aminoglicosídeos.....	25
3.3.5 Tetraciclina.....	25
3.3.6 Fluoroquinolonas.....	25
3.3.7 Oxazolidinonas.....	25
3.3.8 Estreptograminas.....	26

3.3.9 Lipopeptídeos.....	26
3.3.10 Gliciliclinas.....	26
3.4 Mecanismos de transmissão.....	27
4. OBJETIVOS.....	28
5. REFERÊNCIAS.....	30
6. ARTIGO.....	36
7. Abstract.....	38
8. Resumo.....	61
9. CONCLUSÕES.....	62
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
11. ANEXOS.....	67
a. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa.....	67

ABREVIATURAS E SIGLAS

BOR: *bed occupancy rates*/taxa de ocupação de leitos

CA-MRSA: *community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CI: *confidence interval*

CIM: Concentração Inibitória Mínima

CK: *creatine kinase*/creatina quinase

CLSI: *Control Laboratory Standard Institute*

CP: *colonization pressure*/pressão de colonização

EMRSA: *epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

ESBL: *Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases*

GISA: *glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*

GMR: germe multirresistente

HAI: *hospital acquired infection*

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

hLOS: *hospital length of stay*

IC: intervalo de confiança

ICC: Infection Control Committee

ICU: Intensive Care Unit

ID: *incidence-density*/incidência-densidade

IH: infecção hospitalar

LOS: *length of stay*

MDR: *multi-drug resistance*

MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

MSSA: *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*

MIC: *minimum inhibitory concentration*

MLSB: *macrolide-lincosamide-streptogramin B*

OXA: oxacilinasas

PAVM: pneumonia associada à ventilação mecânica

PBP: *penicillin binding protein*

PC: pressão de colonização

RR: *relative risk*/risco relativo

SAB: *Staphylococcus aureus bacteraemia*

SCCmec: *staphylococcal chromosomal cassette*

SENTRY: estudo de vigilância de resistência bacteriana no mundo

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VISA: *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*

VRE: *vancomycin-resistant Enterococci*

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na apresentação de mestrado intitulada “Influência da pressão de colonização sobre as taxas de bacteremias nosocomiais por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - análise da série histórica (2002 – 2011)”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de setembro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, revisão da literatura e objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e considerações finais.

2. INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares distribuíram-se mundialmente (Wisplinghoff *et al*, 2004) e algumas bactérias adquiriram um caráter endêmico em muitos países (Chaix *et al*, 1999). Não só o aumento absoluto das infecções preocupa, mas também o aumento da diversidade de espécies causadoras destas infecções e a mudança no padrão de resistência de bactérias, observada em enterococos resistentes a vancomicina (VRE), estafilococos resistentes à meticilina (MRSA) e bactérias Gram-negativas com betalactamases de espectro estendido (ESBL). O relatório trimestral de bacteremias por *Staphylococcus aureus* do *Communicable Disease Report* (CDR), do Reino Unido, registrou expressivo aumento na proporção dessas bacteremias causadas por MRSA: de 2% em 1991 para 42% em 2000 (Cooper *et al*, 2003). Esta diversidade ocorre mesmo quando se considera que os fatores de risco para aquisição de MRSA e outras bactérias multirresistentes são comuns (idade avançada, comorbidades, exposição a procedimentos invasivos, hospitalização prolongada e exposição a antimicrobianos) conforme demonstrado em uma revisão (Safdar *et al*, 2002).

Tratando-se do *Staphylococcus aureus*, uma bactéria Gram-positiva, pode-se observar tanto o padrão de mudança no perfil de resistência, desde a década de 60, quando foi introduzida a meticilina para o tratamento das infecções causadas por essa bactéria (Enright *et al*, 2002), como o aumento absoluto do número de infecções (Boyce *et al*, 2005). As diferenças regionais observadas são consequência das distintas medidas de controle adotadas em cada país e dos níveis basais de incidência.

O estudo SENTRY no Brasil e na América Latina reuniu dados relativos ao período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001 e identificou o *Staphylococcus aureus* como agente etiológico mais frequentemente isolado, identificado em 17,4% das infecções hospitalares ou comunitárias documentadas. Entre as cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em infecções hospitalares no ano de 2001 no Brasil, 56,8% eram resistentes à oxacilina (Sader *et al*, 2004).

Em alguns países, evidências têm demonstrado que após um aumento nas taxas de MRSA durante a década de 80 e 90, estes números estabilizaram-se, e as bactérias Gram-

negativas têm sido as responsáveis pelo incremento de casos de infecção hospitalar. Um estudo de coorte na Inglaterra mostrou que o MRSA aumentou o número de bacteremias pelo *Staphylococcus aureus* entre 1997 e 2004 (Wyllie *et al*, 2006), e o SCOPE, um estudo realizado nos EUA entre crianças hospitalizadas entre 1995 e 2001, não encontrou mudança na proporção de infecções hospitalares causadas pelas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, enquanto o MRSA aumentou de 10 a 29% no período (Wisplinghoff *et al*, 2003). No período de 1997 até 2007, as infecções de cateteres venosos centrais, causadas por MRSA, em 1684 Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) nos EUA decresceram em número absoluto, mas a proporção das cepas resistentes à meticilina entre o *Staphylococcus aureus* aumentou (Burton *et al*, 2009).

Um aspecto importante a ser avaliado nas infecções hospitalares é o custo que estas impõem: apesar de um estudo de 2002 ter demonstrado que o impacto econômico de uma infecção por bactérias Gram-negativas é maior do que o impacto de uma infecção pelo MRSA (Daxboeck *et al*, 2006), um estudo recente, que utilizou um escore de propensão na análise, não encontrou um custo maior das infecções causadas pelo MRSA quando comparadas ao *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível (MSSA) (Ben-David *et al*, 2009).

Em 2008, uma publicação do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (Salomao *et al*, 2008) apresentou os dados de infecções associadas à ventilação mecânica e cateteres venosos e urinários, entre 2003 e 2006, de cinco UTIs do Brasil. Entre as cepas de *Staphylococcus aureus* encontradas, havia 95% de resistência à meticilina (não há dados individualizados para as infecções associadas aos cateteres venosos).

A pressão de colonização (PC) é também uma métrica importante no controle de infecção, primeiramente descrita por Bonten *et al*. (Bonten *et al*, 1994) em 1994, e é definida como a proporção de pacientes colonizados com um organismo particular numa determinada área de um hospital, em determinado período de tempo. A definição precisa de PC é um tanto heterogênea, dependendo do estudo. Encontramos três definições: 1) A taxa de pacientes MRSA positivos na unidade na semana precedente à aquisição de MRSA ou à alta; 2) A proporção semanal atual de pacientes MRSA positivos na unidade; 3) A taxa de pacientes MRSA positivos na unidade durante todo período de estudo (Ajao *et al*,

2011). Desse modo, a PC pode ser usada para quantificar a carga de resistência bacteriana a antimicrobianos em uma unidade hospitalar, e pode também representar uma estimativa da probabilidade de transmissão cruzada de bactérias resistentes dentro dessa unidade.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem apresentado taxas estáveis de infecções nosocomiais nos últimos anos, mesmo considerando-se que houve um período com surtos de infecções por bactérias multirresistentes. As taxas de infecções nosocomiais por MRSA declinaram nos últimos anos. Várias medidas implementadas contribuem para esta queda; entretanto, não dispomos do padrão de comportamento de cada uma das bactérias específicas. Entender se houve uma distribuição diferente entre as bactérias é importante para avaliar as medidas adotadas, e permitir comparações com a tendência observada em outros locais.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Descrição da bactéria e relevância clínica

O *Staphylococcus aureus* é um coco Gram-positivo, agrupado em cachos irregulares, pares, tétrades ou cadeias, coagulase e catalase-positivo, aeróbio ou microaerófilo, forma colônias acinzentadas a amarelo-dourado (figura 1). É de presença ubíqua entre os seres humanos, sendo considerado o patógeno humano de maior sucesso (van Belkum *et al*, 2009). Pode infectar pessoas na comunidade ou no hospital, causando um grande número de síndromes clínicas, uma vez que consiga invadir uma barreira natural. O *Staphylococcus aureus* causa doença através de dois mecanismos: infecção piogênica, com formação de abscessos locais e metastáticos, ou doença mediada por toxinas (Lowy, 1998). Detalhes da estrutura celular são ilustrados na figura 2.



Figura 1 - Colônias de *Staphylococcus aureus* em meio de cultura.

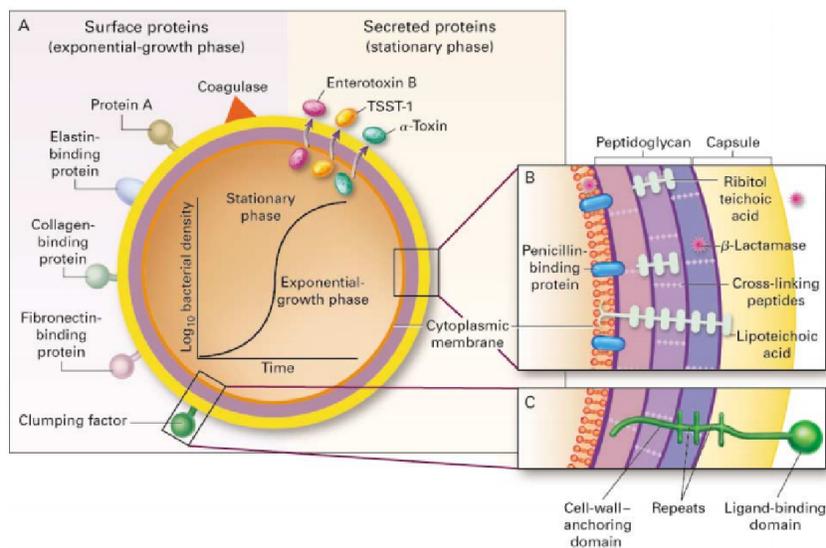


Figura 2 – Estrutura do *S. aureus*. Painel A mostra proteínas de membrana e secretadas (seta preta). Painéis B e C mostram secção transversal da parede celular.
TSST-1: *toxic shock syndrome toxin 1*

(Lowy, 1998)

3.1.1 Apresentação clínica das infecções por MRSA

Humanos são reservatório natural de *S. aureus*, sendo 30 a 50% dos adultos hígidos colonizados intermitentemente, e 10 a 20% persistentemente colonizados.

Recente levantamento global de isolados clínicos apontou *S. aureus* como causador de 22% das bacteremias, 39% das infecções de pele e tecidos moles e 23% das infecções do trato respiratório inferior (Ziglam *et al*, 2007). No entanto, a apresentação clínica de infecções por MRSA não parece diferente daquela causada por MSSA.

Infecção nosocomial é classicamente definida como aquela não presente ou não incubada no momento da admissão hospitalar, e é definida operacionalmente como infecção que ocorre após 48 h da admissão do paciente.

3.1.1.1 Infecções de pele e tecidos moles

São certamente a apresentação clínica mais comum da infecção por MRSA.

Furunculose é a apresentação inicial mais frequente. O furúnculo resulta da infecção estafilocócica do folículo piloso e da glândula sebácea anexa. Clinicamente consiste em um nódulo eritematoso doloroso, logo formando uma pústula central, posterior necrose, e cura após drenagem do pus e conteúdo necrótico. Pode ocorrer a progressão da lesão para abscesso.

Outras lesões comuns são foliculite e impetigo. A foliculite é uma piodermite que se inicia no folículo piloso. Caracteriza-se por pequenas pústulas, centradas por pelo, com formação de crosta após ruptura. O impetigo causado por estafilococos é o bolhoso (30% dos casos). No impetigo não-bolhoso (70% dos casos) são isolados estafilococos e estreptococos, com predomínio dos últimos. A lesão inicial é uma vesícula ou pústula, que rapidamente evolui para crosta (Müller *et al*, 2006).

3.1.1.2 Bacteremia

Bacteremias nosocomiais requerem atenção especial por sua frequência (12% de todas infecções nosocomiais), por sua letalidade (4% a 30%) e custo (US\$ 4000 a 40000). Infecções relacionadas a cateter vascular são a principal causa de bacteremia nosocomial, e parece que a letalidade de bacteremias relacionadas a cateter, por *S. aureus* (8,2%), excede a de outros patógenos. Bacteremia por *S. aureus* frequentemente causa infecções metastáticas em valvas cardíacas, ossos, articulações e olhos. Pacientes com bacteremia por *S. aureus* geralmente possuem um foco infeccioso demonstrável, envolvendo pele ou tecidos moles, ou um foco osteoarticular. Na ausência de tal evidência, uma infecção endovascular (ex. endocardite) deve ser considerada (Ziglam *et al*, 2007).

3.1.1.3 Endocardite

Antes da disponibilidade de antibióticos, a endocardite era uma infecção invariavelmente fatal. Mesmo com tratamento adequado, a letalidade precoce por endocardite permanece alta (16% a 31%), e a letalidade após 5 a 10 anos de seguimento varia de 25% a 50%. *S. aureus* é o microorganismo mais frequentemente isolado no sangue, implica pior prognóstico e possui a mais alta prevalência de episódios embólicos e complicações (Ziglam *et al*, 2007).

3.1.1.4 Infecção osteoarticular

Pouco se sabe sobre os aspectos clínicos da artrite séptica por MRSA. Em estudos europeus, 6% a 8% dos casos de artrite séptica são causados por MRSA. A artrite séptica por MRSA está mais associada a febre, leucocitose e bacteremia, e possui tendência de envolver mais de uma articulação, comparada à causada por outros germes. Osteomielite vertebral é uma complicação comum e pouco reconhecida da bacteremia por MRSA. Pacientes idosos podem desenvolver abscesso paravertebral após bacteremia por MRSA como manifestação inicial de osteomielite vertebral.

Infecções de próteses, geralmente envolvendo quadril ou joelho, são mais comumente causadas por estafilococos coagulase-negativo, e em segundo lugar por *S. aureus* (Ziglam *et al*, 2007).

3.1.1.5 Pneumonia nosocomial

Pneumonia nosocomial é atualmente a segunda causa mais comum de infecção nosocomial, e a primeira causa de morte por infecção nosocomial. A incidência varia entre

7,8% e 68%, em enfermarias e UTIs, respectivamente. Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é a principal causa de infecção nosocomial em UTI. Pneumonias causadas por MRSA são comuns em pacientes com prolongados períodos de intubação, uso prévio de antibióticos (há menos de 3 meses), permanência hospitalar maior que 5 dias e em hospitais com alta prevalência de MRSA (Ziglam *et al*, 2007).

3.1.1.6 Infecção de ferida operatória

MRSA é atualmente o principal agente infeccioso em ferida operatória pós-esternotomia, frequentemente causando osteomielite concomitante. MRSA é a bactéria mais frequente em infecções após cirurgia vascular. Está aumentando também em próteses endovasculares e em sítios neurocirúrgicos (Ziglam *et al*, 2007).

3.2 Epidemiologia da resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos

Resistência à penicilina foi descrita logo após a introdução desse antimicrobiano para uso terapêutico, em 1941. Em 1948, 60% das cepas hospitalares eram resistentes à penicilina. A introdução de novos antimicrobianos nos anos 40 e 50 foi logo seguida de relatos de resistência. Por exemplo, em 1959, pelo menos 85% das cepas de *S. aureus* em um hospital de Seattle, WA (USA), eram resistentes à penicilina e à estreptomicina, 60% à tetraciclina, 43% à eritromicina e 28% ao cloranfenicol.

A introdução de uma penicilina penicilinase-resistente – meticilina, em 1960 – teve impacto dramático nessa situação preocupante. No entanto, 2 anos após o uso clínico da meticilina foi detectada a primeira cepa de MRSA na Inglaterra, e ao final da década, problemas crescentes de resistência à meticilina foram relatados em vários países europeus; mesmo assim, a incidência de resistência múltipla a antimicrobianos estava declinando. A década de 1970, descrita como “a década de complacência”, foi um período de decrescente resistência: múltipla e também à meticilina. No entanto, o MRSA evoluiria de mera curiosidade laboratorial para tornar-se uma importante ameaça à saúde pública.

Esse período de calma foi interrompido no final dos anos 70 e começo dos 80, primeiro com um surto de *S. aureus* meticilina e gentamicina-resistente em um hospital de Londres, em 1976, e em seguida pelo advento de novas cepas epidêmicas de MRSA nos anos 80. Essas cepas, mais tarde denominadas “MRSA epidêmicas” (EMRSA) eram diferentes daquelas que causaram problemas nos anos 60. A maior parte da resistência advinha do cromossomo nos anos 80, ao contrário das cepas dos anos 60, em que a maior parte da resistência tinha origem no plasmídeo (Cooper *et al*, 2003).

Diferentes cepas podem ter diferentes propriedades, como patogenicidade e potencial de disseminação (epidemicidade) (Kerr *et al*, 1990).

S. aureus com resistência intermediária a glicopeptídeo (GISA) foi identificado em 1997 no Japão, onde mais de 80% dos *S. aureus* são MRSA (Hiramatsu *et al*, 1997). GISA tem sido identificado também no Reino Unido, embora ainda seja incomum (Howe *et al*, 1998).

3.2.1 Fatores que afetam as taxas de MRSA

Altas taxas de ocupação de leitos (BOR) estão ligadas à transmissão de MRSA nosocomial, tanto em enfermarias como em UTIs (Conrad *et al*, 2010). Quando BOR é maior que 85%, a equipe do hospital tem dificuldade em admitir os pacientes para os leitos necessários. Consequentemente, transferências de pacientes entre alas aumentam, oportunizando a disseminação de patógenos nosocomiais. O relatório do *Department of Health* do Reino Unido analisou a variação nas taxas de MRSA entre hospitais da Inglaterra entre 2001 e 2004, com o objetivo de identificar os fatores responsáveis por essa variação. Variáveis relacionadas ao ambiente hospitalar foram estudadas: limpeza, quartos individuais, espaçamento entre leitos, *staffing*, taxa de ocupação de leitos, tipo de hospital e região. Apenas as seguintes variáveis apresentaram correlação significativa com as taxas de MRSA e um efeito de predição > 3% na mudança dessas taxas: região, hospitais de especialidades comparados a hospitais gerais (incidência 27,7% maior), e uma taxa de ocupação de leitos > 90%, comparada a < 85% (incidência 10,3% maior) (Orendi, 2008).

Em revisão sistemática e metanálise de 76 estudos, incluindo um total de 24230 pacientes, exposição a antibióticos nos 4 meses anteriores foi fator de risco para isolamento de MRSA, RR = 1,8 [(IC 95%) 1,7–1,9] (Tacconelli *et al*, 2008).

A pressão de colonização (CP) é também uma métrica importante no controle de infecção, e é definida como a proporção de pacientes colonizados e/ou infectados com um organismo particular numa determinada área, em determinado período de tempo. A definição precisa de PC é um tanto heterogênea. Para o MRSA encontramos três definições: 1) A taxa de pacientes MRSA positivos na unidade na semana precedente à aquisição de MRSA ou à alta; 2) A proporção semanal atual de pacientes MRSA positivos na unidade; 3) A taxa de pacientes MRSA positivos na unidade durante todo período de estudo (Ajao *et al*, 2011). Assim, a CP pode estimar a probabilidade de transmissão cruzada de bactérias dentro dessa unidade.

As tabelas 1 e 2 resumem outros fatores associados às taxas de MRSA.

Tabela 1 – Fatores que afetam as taxas de MRSA. (Coia *et al*, 2006)

Incidência basal de MRSA
Surtos
Métodos de vigilância e sua cobertura
Sistema de notificação
Questões legais
Comunicação voluntária <i>versus</i> estatutária
Possíveis penalidades
Busca ativa por pacientes e portadores de MRSA
Práticas de rastreamento e amostragem de MRSA
Técnicas de laboratório para identificação do MRSA

Tabela 2 – Fatores ligados à disseminação do MRSA em hospitais.
(Coia *et al*, 2006)

Transferência de paciente dentro, e entre hospitais
Baixa comunicação entre as unidades
Falha no reconhecimento de situações de risco ou grupos de risco para MRSA
Número crescente de pacientes gravemente enfermos
Crescente complexidade das intervenções assistenciais
Aumento da carga de trabalho e equipe pouco capacitada
Baixa higienização de mãos
Dificuldade para isolar pacientes com MRSA
Uso desnecessário de antimicrobianos
Nova cepa epidêmica de MRSA

3.3 Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos e tratamento de infecções por MRSA

Por causa das limitadas opções terapêuticas, e falta de resposta aos regimes empíricos de antimicrobianos, o MRSA é um sério problema em pacientes com infecção que necessite terapia (Gould *et al*, 2007). A aquisição do gene *mecA* pelo *Staphylococcus aureus*, que codifica a proteína PBP2a - que possui baixa afinidade pelos β -lactâmicos – confere resistência não apenas à oxacilina, mas aos outros antimicrobianos da classe dos β -lactâmicos. Uma vez estabelecidas, as cepas de MRSA são ainda selecionadas pelo uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro, como cefalosporinas de terceira geração e quinolonas.

Em infecções sérias por MRSA, antimicrobianos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) são as drogas mais indicadas, embora elas sejam menos ativas que flucloxacilina para cepas sensíveis a ambas drogas.

Há outros agentes que podem ser usados isoladamente (linezolida, quinupristina-dalfopristina, daptomicina) ou em combinação com glicopeptídeos (rifampicina, gentamicina). No entanto, vale frisar que o benefício de adicionar outro antimicrobiano a β -lactâmicos ou glicopeptídeo é incerto (Thwaites *et al*, 2011).

3.3.1 β -lactâmicos: o anel β -lactâmico confere afinidade por enzimas – transpeptidases e carboxipeptidases, reconhecidas como proteínas ligadoras de penicilina (PBP - *penicillin binding protein*) – que realizam a ligação de peptidoglicanos, último passo da síntese da parede bacteriana. Antibióticos β -lactâmicos inibem por acilação a enzima D-alanil-D-alanina transpeptidase, interrompendo a síntese e, conseqüentemente, a formação adequada da parede bacteriana. Resistência à benzilpenicilina em *S. aureus* é causada pela produção de β -lactamase e foi logo identificada após a introdução das penicilinas para uso clínico (Santos *et al*, 2010). Resistência à meticilina resulta da produção de uma proteína ligadora de penicilina tipo 2 (PBP2) alterada: PBP2a. Antibióticos β -lactâmicos se ligam com muito menos afinidade à PBP2a do que à PBP2 (proteína normal), e na presença da primeira, eles não inibem a síntese da parede bacteriana. Esse mecanismo também propicia resistência aos demais β -lactâmicos. A proteína PBP2a é codificada pelo gene *mecA*, localizado num elemento móvel de resistência, o SCCmec (*staphylococcal chromosomal cassette*). O

SCCmec possui também genes controladores e elementos que possibilitam sua própria inserção em outras bactérias (Edwards, 2007). Por esses motivos, os β -lactâmicos raramente são úteis no tratamento de infecções por MRSA.

3.3.2 Glicopeptídeos: assim como os β -lactâmicos, seu mecanismo de ação é por inibição da síntese da parede bacteriana, mas em sítio diferente – D-alanina - um componente do peptidoglicano na parede celular de bactérias Gram-positivas, bloqueando a polimerização de peptideoglicanos. Postula-se que também influenciem a síntese proteica bacteriana e alterem o protoplasma bacteriano. Possuem ação bactericida. Entende-se que a multiplicidade de mecanismos de ação explique o baixo desenvolvimento de resistência aos glicopeptídeos (Sander, 2010). Resistência clinicamente significativa foi primeiramente reconhecida em outro gênero Gram-positivo (*Enterococcus*) nos anos 80, e anos mais tarde o elemento de resistência – complexo *vanA* – foi experimentalmente transferido a *S. aureus*. O primeiro relato clínico de resistência a glicopeptídeos em MRSA não foi devido à resistência transferida por enterococos, mas por mecanismo que não parece conferir alto nível de resistência e é acompanhado de aumento de espessura da parede bacteriana. Tais cepas são denominadas VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*) (Edwards, 2007).

Vancomicina é o tratamento de escolha para infecções sérias causadas por MRSA, mas há várias desvantagens com o uso de glicopeptídeos: em monoterapia são frequentemente inadequados para tratar infecções sérias, por isso a adição de outro agente, como rifampicina, é comumente recomendada para endocardite e pneumonia por MRSA. Vancomicina é potencialmente nefrotóxica e ototóxica, portanto níveis séricos precisam ser monitorados; tal monitoramento não está disponível para teicoplanina. Ambas as drogas estão disponíveis apenas por via parenteral, o que na prática limita seu uso terapêutico ao ambiente hospitalar (Wunderink *et al*, 2003).

3.3.3 Macrolídeos e clindamicina: macrolídeos e clindamicina ligam-se à fração 50S do ribossomo bacteriano – composto de duas subunidades: 30S e 50S - inibindo a síntese de proteínas RNA-dependente. O efeito resultante pode ser bacteriostático ou bactericida, dependendo das concentrações plasmáticas e teciduais, tamanho do inóculo e micro-

organismo infectante. O mecanismo de resistência mais comum é por modificação do ribossomo, conhecido por resistência MLS (confere resistência a macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas). Esses agentes raramente são úteis no tratamento de infecções por MRSA (Edwards, 2007).

3.3.4 Aminoglicosídeos: atravessam a membrana externa da célula bacteriana e inibem a síntese proteica bacteriana por meio de ligação às subunidades ribossomais 30S e 50S. A resistência em estafilococos é com frequência devida à presença de uma, de um número muito pequeno de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, codificadas em um de diversos genes de resistência presentes no elemento genético móvel. Resistência a aminoglicosídeos é bastante comum em MRSA nosocomial, limitando sua utilidade terapêutica. (Edwards, 2007).

3.3.5 Tetraciclínas: atuam por meio de ligação em subunidade 30S ribossomal, bloqueando de forma reversível a síntese proteica, exercendo atividade bacteriostática contra microorganismos suscetíveis (Zimmerman, 2010). Genes de resistência foram identificados em diferentes elementos transferíveis de resistência, em combinação com genes conferindo resistência a aminoglicosídeos e mupirocina. Resistência a tetraciclínas é baixa para MRSA (< 10%), tornando essa classe uma boa opção de tratamento (Schito, 2006).

3.3.6 Fluoroquinolonas: inibem a síntese de DNA bacteriano por meio de bloqueio de atividade de enzimas – DNA-girase e topoisomerase IV – resultando na clivagem do DNA bacteriano e apoptose. Possuem efeito bactericida (Santos, 2010). Resistência a ciprofloxacina é extremamente comum em MRSA nosocomial, e é facilmente adquirida durante o uso terapêutico mediante de modificação na enzima-alvo. No entanto, as quinolonas podem ser usadas, pois cepas de MSSA e de CA-MRSA são suscetíveis (Edwards, 2007).

3.3.7 Oxazolidinonas: linezolida é o representante mais importante da classe. É bacteriostática para *Staphylococcus aureus* e atua por ligação à subunidade ribossomal 50S. Pode ser administrada por via oral ou endovenosa. Possui excelente penetração

tecidual e absorção oral chega a quase 100%. Deve ser usada com cautela em pacientes com testes anormais de função hepática. Trombocitopenia é evento adverso importante da linezolida. Toxicidade medular é mais comum em pacientes idosos, diabéticos, etilistas, e com hemoglobina pré-tratamento menor que 10,5 g/dL. Linezolida tem também sido usada para o tratamento de infecções de próteses articulares por MRSA, e é uma opção terapêutica para o tratamento de infecções por GISA (Gould *et al*, 2007).

3.3.8 Estreptograminas: quinupristina-dalfopristina (Q-D) é uma estreptogramina que combina dois compostos na proporção 30:70. É eficaz no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas multirresistentes, por inibição seletiva da subunidade ribossomal 50S, com subsequente interrupção da síntese proteica (Sander *et al*, 2002). A droga é bactericida. Resistência pode ocorrer por modificação ribossomal (quinupristina), mecanismo de efluxo (dalfopristina) ou inativação enzimática (ambas). Modificação ribossomal é frequentemente manifesta pelo genótipo (MLSB - Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B), codificado pelos genes *erm*, conferindo resistência também a macrolídeos e lincosamidas (Edwards, 2007). (Q-D) está disponível apenas para uso endovenoso. Tem o inconveniente de apresentar irritação no sítio de administração e eventualmente flebite. Pode ser usada como alternativa para tratar infecções por GISA em pacientes intolerantes à linezolida. No entanto, não há dados suficientes para recomendar seu uso no tratamento de infecções por MRSA (Gould *et al*, 2007).

3.3.9 Lipopeptídeos: atuam alterando o potencial de membrana bacteriano, sem provocar lise celular. Possuem excelente atividade bactericida contra Gram-positivos, o que pode permitir tratamentos mais breves. Daptomicina foi recentemente liberada no Reino Unido para o tratamento de infecções de pele e tecidos moles por *Staphylococcus aureus*. É administrada uma vez ao dia, o que a torna boa opção de tratamento a pacientes não internados. Pode causar miopatia reversível, por isso durante a terapia os níveis de CK devem ser monitorados (Rybak, 2006).

3.3.10 Glicilciclinas: tigeciclina liga-se à subunidade ribossomal 30S de Gram-positivos e Gram-negativos. É bacteriostática. Está indicada para o tratamento de infecções de pele,

tecidos moles e intra-abdominais. Ao contrário de outros antimicrobianos desenvolvidos contra MRSA, a tigeciclina possui amplo espectro de ação (Gould *et al*, 2007).

3.4 Mecanismos de transmissão

A virulência do *S. aureus* é notável, uma vez que o microrganismo é um comensal que coloniza as narinas, axilas, vagina, faringe e áreas de pele danificadas. Em torno de 30% da população é colonizada pelo *S. aureus* em algum momento da vida, 20% de forma intermitentemente e 10% de forma persistente. Existe uma ligação entre colonização nasal por *S. aureus* e infecção estafilocócica, visto que a cepa nasal e a que causa infecção geralmente possuem o mesmo genótipo.

Diversos estudos investigaram a presença de MRSA no ar de hospitais, um deles mostrou contagens elevadas por até 15 minutos após arrumação das camas. MRSA tem sido isolado de vários objetos, como maçanetas, armários, esfigmomanômetros, estetoscópios, prontuários, telefones, canetas, botões de emergência, gravatas de médicos, computadores, cortinas e brinquedos (Dancer, 2007).

As pessoas podem adquirir a bactéria do ambiente, mas geralmente adquirem o *S. aureus* diretamente de outra pessoa, pelo toque. A maioria das infecções nosocomiais ocorre de um paciente para outro através das mãos dos profissionais da saúde, o que necessita uma sequência de eventos:

- 1) Microrganismos presentes na pele do paciente, ou em objetos próximos ao paciente, devem ser transferidos para as mãos dos profissionais da saúde.
- 2) Esses patógenos devem ser capazes de sobreviver por pelo menos alguns minutos nas mãos desses trabalhadores.
- 3) Lavagem de mãos e antisepsia dos trabalhadores deve ser inadequada ou mesmo não realizada, ou o agente usado para a higiene de mãos é inapropriado.
- 4) Finalmente, as mãos contaminadas do trabalhador devem ter contato direto com outro paciente ou um objeto que venha a ter contato direto com o paciente.

É possível também que os próprios profissionais da saúde sejam reservatório do *S. aureus*.

A infecção se inicia quando uma lesão na pele ou mucosa permite ao *S. aureus* penetrar em tecidos adjacentes ou na corrente sanguínea (Boyce *et al*, 2002).

4. OBJETIVOS

Justificativa: MRSA é atualmente o patógeno resistente a antimicrobianos mais comumente identificado na Europa, Américas, norte da África, Oriente Médio e Extremo Oriente (Vuopio-Varkila, 2007). Variação nas proporções de MRSA existe em nível nacional e internacional, e variabilidade considerável existe entre hospitais num mesmo país. Desse modo, é importante conhecer os níveis endêmicos locais e entender melhor a dinâmica de disseminação do MRSA.

Não se sabe até que ponto diferentes espécies bacterianas interagem. Partindo de coorte envolvendo 12 hospitais - 7 deles endêmicos (onde MRSA > 10% do total de *S. aureus*), inclui-se o HCPA nessa categoria, e 5 deles não-endêmicos para MRSA - ao longo de 10 anos, observou-se que a incidência-densidade (I_D) de bacteremias por MRSA [$(I_D)_{MRSA}$] aumentou mais nos hospitais endêmicos (10% *versus* 0% ao ano), bem como a incidência-densidade total de bacteremias nosocomiais [$(I_D)_{NB}$] (5,4% *versus* 3,1% ao ano) (Ammerlaan *et al*, 2013). Portanto pareceu razoável propor que a pressão de colonização bacteriana total pudesse influenciar em [$(I_D)_{MRSA}$].

Frequentemente não podemos acuradamente medir exposições relevantes em nível individual, em especial para um número muito grande de indivíduos, e com o tempo e recursos usualmente disponíveis, embora mensurações ecológicas possam refletir a exposição média em determinado grupo (Morgenstern, 1995). O presente estudo visa avaliar o efeito de variáveis cujo nível de inferência é ecológico.

Objetivo geral: aferir o efeito da pressão de colonização bacteriana total (hemoculturas positivas[#]/pacientes-dia), dose diária definida (DDD) de antimicrobianos, uso de álcool gel e taxa de ocupação de leitos sobre as taxas de incidência de bacteremias nosocomiais por MRSA no HCPA, de 2002 a 2011.

[#] todas bactérias (inclusive MSSA), exceto MRSA, que é o desfecho.

Objetivos específicos: testar a hipótese de que outros germes ocupam o nicho do MRSA, através da mensuração das seguintes taxas no período estudado: total de bacteremias, bacteremias por germes multirresistentes não-MRSA (GMR), verificando se há tendência nas mesmas.

5. REFERÊNCIAS

Ajao AO, Harris AD, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):481-489.

Ammerlaan HS, Harbarth S, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):798-805.

Ben-David D, Novikov I, et al. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(5):453-460.

Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Colonization in patients receiving and not receiving topical antimicrobial prophylaxis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1332-1340.

Boyce JM, Cookson B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(10):653-663.

Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory

Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002;30(8):S1-46.

Burton DC, Edwards JR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997-2007. *JAMA*. 2009;301(7):727-736.

Chaix C, Durand-Zaleski I, et al. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA*. 1999;282(18):1745-1751.

Coia JE, Duckworth GJ, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect*. 2006;63 Suppl 1:S1-44.

Conrad A, Kaier K, et al. Are short training sessions on hand hygiene effective in preventing hospital-acquired MRSA? A time-series analysis. *Am J Infect Control*. 2010;38(7):559-561.

Cooper BS, Stone SP, et al. Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2003;7(39):1-194.

Dancer SJ. Mopping up MRSA. In: Gould I. *MRSA in Practice*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 101-107.

Daxboeck F, Budic T, et al. Economic burden associated with multi-resistant Gram-negative organisms compared with that for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2006;62(2):214-218.

Edwards B. Antibiotic resistance in MRSA. In: Gould I. MRSA in Practice. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 59-66.

Enright MC, Robinson DA, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(11):7687-7692.

Gould I, Bal AM. Treatment of MRSA infection. In: Gould I. MRSA in Practice. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 79-86.

Hiramatsu K, Hanaki H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997;40(1):135-136.

Howe RA, Bowker KE, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 1998;351(9102):602.

Kerr S, Kerr GE, et al. A survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* affecting patients in England and Wales. J Hosp Infect. 1990;16(1):35-48.

Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med. 1998;339(8):520-532.

Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. Annu Rev Public Health. 1995;16:61-81.

Müller LFB, Kraemer CK. Piodermites. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 1013-1017.

Orendi J. Health-care organisation, hospital-bed occupancy, and MRSA. *Lancet*. 2008;371(9622):1401-1402.

Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 1:24-32.

Sader HS, Jones RN, et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(1):25-79.

Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002;136(11):834-844.

Salomao R, Rosenthal VD, et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(3):195-202.

Sander A, Beiderlinden M, et al. Clinical experience with quinupristin-dalfopristin as rescue treatment of critically ill patients infected with methicillin-resistant staphylococci. *Intensive Care Med*. 2002;28(8):1157-1160.

Sander GB. Glicopeptídeos, Estreptograminas, Oxazolidinonas e Lipopeptídeos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 539-543.

Santos RP. Quinolonas. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 515-523.

Santos RP, Nagel FM. Betalactâmicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 484-497.

Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 1:3-8.

Taconelli E, De Angelis G, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008;61(1):26-38.

Thwaites GE, Edgeworth JD, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Lancet Infect Dis. 2011;11(3):208-222.

van Belkum A, Melles DC, et al. Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol. 2009;9(1):32-47.

Vuopio-Varkila J. Epidemiology of MRSA. In: Gould I. MRSA in Practice. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 29-35.

Wisplinghoff H, Bischoff T, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309-317.

Wisplinghoff H, Seifert H, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(8):686-691.

Wunderink RG, Rello J, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;124(5):1789-1797.

Wyllie DH, Crook DW, et al. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ*. 2006;333(7562):281.

Ziglam H, Nathwani D. Clinical presentation of MRSA infections. In: Gould I. *MRSA in Practice*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 71-78.

Zimmerman RA. Tetraciclina e Cloranfenicol. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 502-509.

6. ARTIGO

Influência da pressão de colonização sobre as taxas de bacteremias nosocomiais por *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: análise da série histórica (2002 – 2011).

The effect of colonization pressure on nosocomial rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemias in a Brazilian hospital, 2002 – 2011: an ecologic study.

Luciano Selbach, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico: American Journal of Infection Control

**The effect of colonization pressure on nosocomial rates of methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemias in a Brazilian hospital, 2002 – 2011: an
ecologic study.**

Luciano Selbach,

*Graduate Studies in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Ricardo Kuchenbecker, MD, PhD in Epidemiology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Department of Social Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Brazil National Institute for Health Technology Assessment (IATS / CNPq)

Mario Wagner, MD, PhD in Epidemiology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Department of Social Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Corresponding author:

Luciano Selbach

2340, Ramiro Barcelos St

Zip Code: 90035-903 Porto Alegre, Brazil

Phones: 00 55 51 3359 6359

e-mail: luselbach@gmail.com

7. ABSTRACT

Background: The increasing prevalence of antimicrobial-resistant organisms is a major public health problem and is of particular concern for hospitals. We analyzed time-series data to investigate factors associated to nosocomial rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemias.

Design and objective: We conducted an ecologic study whose main objective was to estimate the effect of defined daily doses of antibiotic consumption (DDD), alcohol-based hand sanitizer use (ALCOHOL), colonization pressure (CP) and bed occupancy rates (BOR) on the incidence of nosocomial MRSA bacteraemias $[(I_D)_{MRSA}]$.

Methods: We conducted a 10-year ecologic analysis of $[(I_D)_{MRSA}]$ rates in a 785-bed university teaching hospital, in Porto Alegre, southern Brazil, from January 2002 to December 2011.

Results: We found a monthly decreasing trend in $(I_D)_{MRSA}$ ($\beta = -0.02$, $P < 0.01$). Univariate analysis showed a negative correlation between $(I_D)_{MRSA}$ and DDD ($r = -0.43$, $P < 0.01$), and between $(I_D)_{MRSA}$ and ALCOHOL ($r = -0.51$, $P < 0.01$). In multivariable linear regression, only ALCOHOL showed statistically significant association with $(I_D)_{MRSA}$ (adj. $R^2 = 0.26$). Noteworthy is the seasonal pattern we found in $(I_D)_{MRSA}$, showing peaks of incidence in August, May and March.

Conclusion: DDD increase was expected to increase $(I_D)_{MRSA}$, and ALCOHOL increase was expected to reduce MRSA according to literature. As we had a reduction in $(I_D)_{MRSA}$ over time, and CP and BOR remained stable during the studied period, our conclusion is ALCOHOL assumed a major role in $(I_D)_{MRSA}$ reduction, as found in other recent studies.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), nosocomial bacteraemia, alcohol-based hand sanitizer, defined daily doses, bed occupancy rates, colonization pressure, seasonality.

Introduction

Resistant microorganisms are recognised as a reason for extended length of stay, higher costs and greater morbidity and mortality in hospital settings.¹

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is an important cause of serious, invasive and healthcare-associated infections worldwide. In high-income countries, it remains a leading cause of community and nosocomial bacteraemia, associated with fatality rates between 20% and 50% and large economic burdens.²

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is cross-transmitted in hospital settings, and has a high impact on patient morbidity, mortality and also on the hospitalization costs. Worldwide, it is endemic in many healthcare facilities since the 1990's.³ In Europe, the frequency of MRSA among *S. aureus* blood isolates is low (< 2%) in Scandinavia, the Netherlands and Iceland; intermediate in central Europe (5 - 20%); and higher in Southern Europe, the UK and Ireland. In Latin America we have, according to SENTRY study, even higher endemic levels. Among *S. aureus* isolates in Brazilian hospitals, 56.8% were MRSA in 2001.^{4,5}

The epidemiology of nosocomial acquisition of MRSA is well described in numerous studies. Risk factors include the use of antibiotics, underlying diseases such as diabetes mellitus, immunocompromised conditions, intravenous drug use, morbid obesity, haemodialysis, major surgical procedures, prior hospitalization, duration of hospitalization, central venous catheterization and endotracheal intubation, enteral feeding, admission to intensive care units (ICU), nursing staff workload and compliance with hand disinfection procedures.⁶

The Department of Health report analysed the natural variation of the MRSA rate between acute hospitals in England, between 2001 and 2004, with the aim of identifying the major drivers of this variation. Some hospital-based variables were studied, including cleanliness, single rooms, bed spacing, staffing, bed occupancy rates (BOR), hospital type, and region. Only the following variables had a significant correlation with the MRSA rate and a major (> 3%) predicted effect of a specified change on this rate: region, specialist hospitals compared with general hospitals (27.7% higher incidence in specialist hospitals), and a BOR of more than 90% compared with less than 85% (10.3% higher incidence for BOR > 90%). When occupancy exceeds 85%, hospital staff have difficulty in admitting patients to the bed needed. Consequently, ward-to-ward transfer of patients increases, aiding the spread of nosocomial pathogens.⁷ In a systematic review and meta-analysis, 76 studies met the inclusion criteria including a total of 24230 patients, antibiotic exposure in the previous four months was found as being a risk factor for the isolation of MRSA, RR = 1,8 [95% confidence interval (CI), 1.7–1.9].⁸ The number of patients already colonized may be an important factor in determining chances of cross-colonization.⁹ However, the definition of colonization pressure varied considerably between studies. Among 5 MRSA acquisition studies, 4 included colonization pressure in their multivariable analysis. Three of the 4 studies found colonization pressure to be significantly associated with MRSA acquisition.¹⁰

The major objective of this study is to determine the association between some potential predictors: use of antibiotics, colonization pressure, bed occupancy rates, alcohol-based hand sanitizer and the incidence-density of MRSA bacteraemias [(I_D)_{MRSA}] in a Brazilian university hospital.

The secondary objective is description of the outcome $[(I_D)_{MRS}]$ using a time-series decomposition procedure.

METHODS

Study population

Only adult patients were eligible for the study, aged 18 or more on the day of admission.

Context

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is the teaching hospital of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) with 785 beds, 67 medical specialties, three ICUs corresponding to 67 beds that provides tertiary care, situated in Porto Alegre, southern Brazil.

Ethics

The study was approved by the ethics committee of HCPA.

Design

We performed an etiologic time-trend ecologic study, as part of an investigation into endemicity of *S. aureus* in aetiology of hospital infection. We

conducted a 10-year analysis of MRSA monthly rates in HCPA, in Porto Alegre, Brazil, from January 2002 to December 2011.

Study population and data collection

The hospital microbiological databases were linked to patient-administrative systems, thereby providing a database with all patient admissions. The database included microbiological results of all positive blood cultures obtained, and data on sex, age, department of admission, and length of stay before nosocomial bloodstream infections (BSI) acquisition. A MRSA bacteraemia episode was defined by a positive blood culture. To avoid duplication of data from the same patient, only the first isolate of each patient was considered. A positive blood culture within 48 hours after admission was defined as nosocomial bacteraemia (NB). Microorganisms typically belonging to the skin flora (coagulase-negative staphylococci, *Micrococcus* species, *Bacillus* species, or diphtheroids [corynebacteria or propionibacteria]) were considered to be probable contaminants and were excluded.

Incidence densities (I_D) were calculated on a monthly basis, as the number of positive blood cultures per 10000 patient-days, for both MRSA and MSSA, and for other bacteria.

$(I_D)_{MRSA}$ is the primary endpoint, calculated as the monthly number of MRSA positive blood cultures per 10000 patient-days.

Other variables included in the analysis are:

Colonization Pressure (CP): We measured CP as the monthly number of positive blood cultures (except those MRSA positive, to avoid collinearity with [(I_D)_{MRSA}]) per 10000 patient-days. Data are available since 2002.

Defined Daily Doses of antibiotic consumption (DDD): it was computed for overall hospital (including ICU). Data on consumption of glycopeptides, penicillins, cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines, sulfonamides and aminoglycosides were expressed as the number of defined daily doses (DDD) per 10000 patient-days on a monthly basis, as recommended by the 2005 version of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the DDD index.¹¹ Data are available since 2003.

Bed Occupancy Rates (BOR): BOR were calculated dividing the number of patient-days in the hospital by the number of bed-days during a month. Data are available since 2002.

Alcohol-Based Hand Sanitizer (ALCOHOL): An alcohol-containing preparation designed for application to the hands for reducing the number of viable microorganisms on the hands. In HCPA, such preparations usually contain 70 % ethanol. It was calculated dividing the total amount of alcohol in milliliters delivered from the pharmacy each month by the patient-days of the same month, expressed multiplied by 100. Data are available since 2005. In the first period (2005-2006) the wall devices were being installed in the hospital, so we had 14 months with zero counts. In order to avoid this and to provide a better estimate of consumption, we calculated the total amount of alcohol used in patient care as the sum of alcohol

volume from pocket bottles and wall devices. From 2006 on, the pocket bottles alcohol was no longer computed, so we used only the wall devices consumption.

Laboratory Identification

The identification of *Staphylococcus aureus* was performed by the BacT/ALERT[®] semi-automated (Biomérieux). Isolates were tested for antimicrobial susceptibility using the disc diffusion method according to the criteria of Control Laboratory Standard Institute (CLSI).

For the purpose of the present study, MRSA consisted in isolates with resistance to cefoxitin, as a proxy of resistance to methicillin (no longer manufactured). Cefoxitin has been shown conclusively to be a more reliable surrogate marker of MRSA than oxacillin.¹²

Statistical analysis

A correlation analysis using Pearson's r coefficient was conducted to investigate the relationship between the incidence-density of nosocomial MRSA bacteraemias $[(I_D)_{MRSA}]$ and 4 independent variables, as potential predictors: colonization pressure (CP), use of alcohol-based hand sanitizer (ALCOHOL), bed occupancy rates (BOR) and antibiotic consumption (DDD).

We proceeded with univariate simple linear regression analysis to check for variables related to the outcome. Variables that obtained a P -value ≤ 0.20 were selected for multiple linear regression. The analysis was performed using R 3.0.0. A P -value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

As a secondary objective, the outcome $(I_D)_{MRSa}$ was decomposed using a procedure designed for time-series into three components, with the R package `tseries`: trend (T_t), seasonal (S_t) and error (ε_t). We can denote an additive time-series, where the seasonal and random fluctuations seem to be roughly constant in size over time, by the formula $Y_t = T_t + S_t + \varepsilon_t$.¹³

The original series is a discrete time-series, whose values are denoted by $\{Y_t\}$, where t represents each month in our study. The trend component is a new time-series denoted by $\{w_t\}$, representing the low frequency variation in the data, in this

$$y_t = \frac{1}{2q + 1} \sum_{j=-q}^q x_{t+j}$$

case obtained with the application of a linear filter of the type

There are many types of filters used to smooth time-series. The filter described above is the default used in the `tseries` package, where $q = 5$. Doing this we obtain a series $\{y_t\}$ in which neighbors are averaged by $w_t = (y_{t-1} + y_t)/2$ to finally produce the trend.

The autocorrelation function (ACF) calculates the correlation (r) between observations lagged k periods of time. A graph with k coefficients r_k as function of k is known as ACF or correlogram. It can be an important tool to identify series characteristics. In a random series the lagged values are not correlated and it is expected $r_k \approx 0 \mid k = 1, 2, \dots$ where k indicates time *lags*. The non-significance 95% CI is delimited by dotted lines (figure 4). However, even for a random series it is expected 1 in 20 r_k coefficients to cross these limits only by chance. This illustrates the difficulty in interpreting the correlogram.

The seasonal component (S_t) is calculated removing the trend from the original series ($Y_t - T_t$), and then averaging the monthly values of this new stationary series. A

seasonal pattern, if present, can easily be identified in the correlogram as seasonal fluctuation in the same frequency.

The error component (ε_t) is calculated subtracting from the original series the trend and seasonal: $\varepsilon_t = (Y_t - T_t - S_t)$.

Results

Over the 10-year study period (and also two years earlier, from 2000 to 2011), 18749 positive blood cultures were obtained in the hospital, of which 13567 corresponding to adult patients. Of these, 11556 were nosocomial. Considering only the first isolate per patient per admission, we have 6707. Removing bacteria considered as contaminants (see methods section), 4990 remained. See flow diagram in figure 1. Of these amount, 1442 (28.9%) correspond to *Staphylococcus aureus*. Among *Staphylococcus aureus* isolates we have 127 (9.7%) with missing values for oxacillin testing, leaving 1315 with complete information. Of these, 528 (40.2%) were MRSA. Other microorganisms were: Enterococcus spp, n=165 (3.3%); Streptococcus spp, n=430 (8.6%); Other Gram-positive, n=151 (3.0%); Enterobacteriaceae, n=1875 (37.6%); Acinetobacter spp, n=204 (4.1%); Pseudomonas spp, n=289 (5.8%); Other Gram-negative, n=270 (5.4%); Candida spp, n=133 (2.7%); other fungi, n=31 (0.6%).

The median monthly incidence of MRSA (I_D)_{MRSA} was 1.4/10000 patient-days, (interquartile range [IQR], 0.9 – 2.3); CP mean was 15.4/10000 patient-days, standard deviation (sd) (3.4); BOR mean was 87.8%, sd (3.3); DDD mean was

3411/10000 patient-days, sd (1004.7); ALCOHOL mean was 1212 (mL/patient-days)*100, sd (557.3).

Incidence densities of MRSA, MSSA and CP are presented in Figure 2. Additional analyses were performed from 2003 to 2011, with the exception of ALCOHOL (available from 2005 to 2011).

Linear regression was used to determine if there were significant relations between $(I_D)_{MRSA}$ and the predictors. We found a negative correlation with DDD ($r = -0.43, P < 0.01$), and with ALCOHOL ($r = -0.51, P < 0.01$). Results presented in table 1a. A multiple regression model was built using DDD and ALCOHOL as the dependent variables (see table 1b), and we found only ALCOHOL to be significantly correlated with $(I_D)_{MRSA}$.

Figure 3a shows the three components of the outcome decomposed: trend (T_t), seasonal (S_t) and error (ϵ_t). As we used a symmetrical filter, and $q = 5$, the trend component (T_t) will be a smoothed series with $n-2(q+1)$ elements, since $(q+1)$ elements are cut off from each graphic tail.

The correlogram is also a commonly used tool for checking randomness in a data set. We tested the error component (ϵ_t) of $(I_D)_{MRSA}$ and its correlogram showed only white noise what indicates the decomposition procedure adopted was adequate (data not shown).

A seasonal pattern can be identified in the correlogram as a seasonal fluctuation in the same frequency. We clearly identify this pattern that resembles a wave for BOR in figure 4, and also in CP. The autocorrelation function (ACF) has a

clearer interpretation for stationary series, so any trend must be removed before estimating r_k .¹⁴ That's the reason because seasonality cannot be identified in ACF plots of $(I_D)_{MRSA}$, $(I_D)_{MSSA}$ and ALCOHOL. We can suspect of a non-stationary series observing a slow and steady decay in r_k . This pattern is clear in DDD and ALCOHOL, and it is also present in $(I_D)_{MRSA}$ and $(I_D)_{MSSA}$, in a lesser degree.

We found monthly increasing trends in DDD ($\beta = 20.2$, $P < 0.01$), and ALCOHOL ($\beta = 20.4$, $P < 0.01$); and a decreasing trend in $(I_D)_{MRSA}$ ($\beta = -0.02$, $P < 0.01$). Figure 5 shows the trend component of these variables; whereas CP and BOR showed no trend, i.e., they were stationary. The variables that showed trend were transformed using simple differentiation ($z_t = x_t - x_{t-1}$) to d.DDD, d.ALCOHOL, d. $(I_D)_{MRSA}$ and became stationary. This avoided losing data. Then the seasonality was tested using Fisher's G test, which is a type of χ^2 , using R package GeneCycle. Results are presented in table 2. We found seasonality in $(I_D)_{MRSA}$, CP, BOR and ALCOHOL; the seasonal pattern of $(I_D)_{MRSA}$ is detailed in figure 3b, showing peaks of incidence in August, May and March.

Fitting a non-linear model to our data: $y = \beta_0 + 1/(\beta_1 * x)$, in our study corresponding to $(I_D)_{MRSA} = \beta_0 + 1/(\beta_1 * ALCOHOL)$, we found an inverse relation between ALCOHOL and $(I_D)_{MRSA}$, presented in figure 6, whose equation is $(I_D)_{MRSA} = 0,608 + 1/(0,0014 * ALCOHOL)$. This can be interpreted as if we use an infinite, we may say, an ideal quantity of alcohol the $(I_D)_{MRSA}$ tends to 0,61 (β_0).

Discussion

We conducted an ecologic study whose main objective was to estimate effect of potential predictors on the monthly rate of MRSA NB. The temporal patterns along the period for some important variables related to antibiotic resistant bacteria were described: DDD, ALCOHOL, CP and BOR.^{8,9,15} There is no precise definition of trend, and each author uses this term in different ways. Some authors prefer to call trend the slope β , i.e., the change in the series level per unit of time.¹⁶ That is the approach we used, testing the significance of trend using linear regression.

A policy focusing on MRSA alone may have unintended adverse effects on control of MSSA. It is therefore important to understand the evolving epidemiology of both MRSA and MSSA bacteraemia.² Both $(I_D)_{\text{MRSA}}$ and $(I_D)_{\text{MSSA}}$ showed a decreasing trend in HCPA, what means *S. aureus* rates decreased during the period. CP was measured in such way it can measure the burden of nosocomial infections, as it considered all pathogenic bacteria but MRSA. The present study shows no evidence of trend for CP, what means the rate of other than MRSA nosocomial infections remained stable. Importantly too, longitudinal studies should not focus on a single microorganism, as an increased incidence of pathogen A could be accompanied by a reduced incidence of pathogen B, and, in this way, the total burden of disease might remain unchanged.¹⁷ Despite a reduction in MRSA, our conclusion is MRSA niche was occupied by other bacteria, designated as other antibiotic resistant bacteria (OARB). The $(I_D)_{\text{OARB}}$ increased in our hospital ($\beta = 0.01$, $P < 0.01$), due to *Acinetobacter spp.* ($\beta = 0.002$, $P = 0.05$) and vancomycin-resistant enterococci

(VRE) ($\beta = 0.009$, $P < 0.01$). *Pseudomonas spp.* showed a decreasing trend ($\beta = -0.002$, $P = 0.04$) and *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL) ($\beta = 0.001$, $P = 0.53$) remained stable. However, the total antibiotic resistant bacteria, which can be calculated by $[(I_D)_{MRSA} + (I_D)_{OARB}]$ decreased ($\beta = -0.014$, $P < 0.01$). This finding suggests a partial replacement of MRSA by OARB.

DDD increase was expected to increase $(I_D)_{MRSA}$, and ALCOHOL increase was expected to reduce $(I_D)_{MRSA}$ according to literature. As we have a reduction in $(I_D)_{MRSA}$ over time, and CP and BOR remained stable during the period, our conclusion is ALCOHOL assumed a major role in $(I_D)_{MRSA}$ reduction, as found in other recent studies.^{15,18-22} Figure 5 shows the trend component of these variables.

Eveillard *et al* reported that the consumption of hand-rubbing solution and the incidence of MRSA acquired in the intensive care unit (ICU) varied inversely, without any other intervention.²³ We found the same relation in our study as presented in figure 6, with the difference we analysed the whole hospital.

Noteworthy is the seasonal pattern we found in $(I_D)_{MRSA}$, showing peaks of incidence in August, May and March. Leekha *et al.* recently reviewed a number of epidemiological studies that have evaluated the seasonality in *S. aureus* colonization and infection and found that 31 out of 41 studies reported seasonal variation in *S. aureus*.²⁴ Although most studies published to date are methodologically weak, some seasonal variation in the occurrence of *S. aureus* infection appears to exist, particularly an association of warm-weather months with *S. aureus* skin and soft-tissue infections (SSTI). Our study analysed only bacteraemias and found a pattern of seasonality peaking in winter mainly, and also in autumn. Supporting us, a recent study found similar results, showing a winter peak for nosocomial MRSA related

hospitalizations.²⁵ Such data are important for hospital surveillance programmes in devising local directives for rational antibiotic use and hospital infection control measures.

Our study has some limitations. As this is a single tertiary care centre study in Brazil, our findings may not be generalizable to other non-tertiary care centres in Brazil or to centres in other countries, where the baseline incidences of antibiotic-resistant organisms may be different from those we found. Also, the majority of MRSA carriage is asymptomatic and therefore not identified using routine clinical cultures. The latter alone, on which our study is based, may only identify 18% of actual MRSA patient-days.²⁶

Hand hygiene was not included in our analysis. It is one of the most important infection control measures in preventing the cross infection of multidrug-resistant pathogens in hospital, especially for MRSA.²⁷ Analyses of risk factors for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB) acquisition were limited by the study design, because a study based on aggregated data that uses group-level analytic methods alone does not establish a causal relationship between antibiotic exposure and antimicrobial resistance. The analysis of aggregated data may be limited by ecological bias, which is the failure of group-level-effect estimates to reflect the biological effect at the level of the individual or patient.¹¹

ACKNOWLEDGMENTS: We thank to the staff of the Infection Control Committee of HCPA for their collaboration in this study.

FINANCIAL SUPPORT: this study was supported by grants from CAPES, Brazil.

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST: none declared.

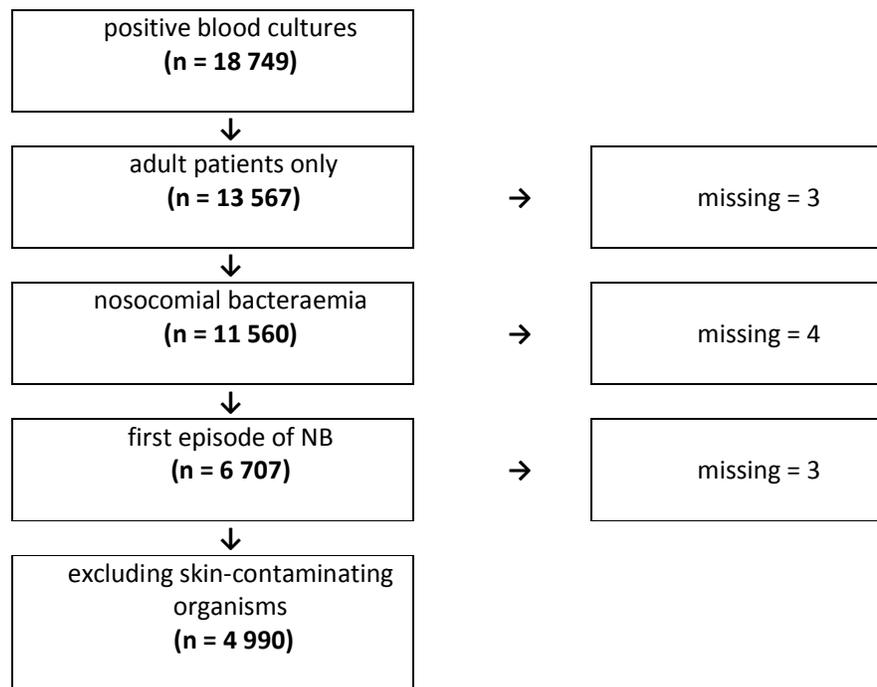


Figure 1. Flow diagram from the total pool of positive blood cultures obtained from 2000 to 2011, in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

NB: nosocomial bacteraemia

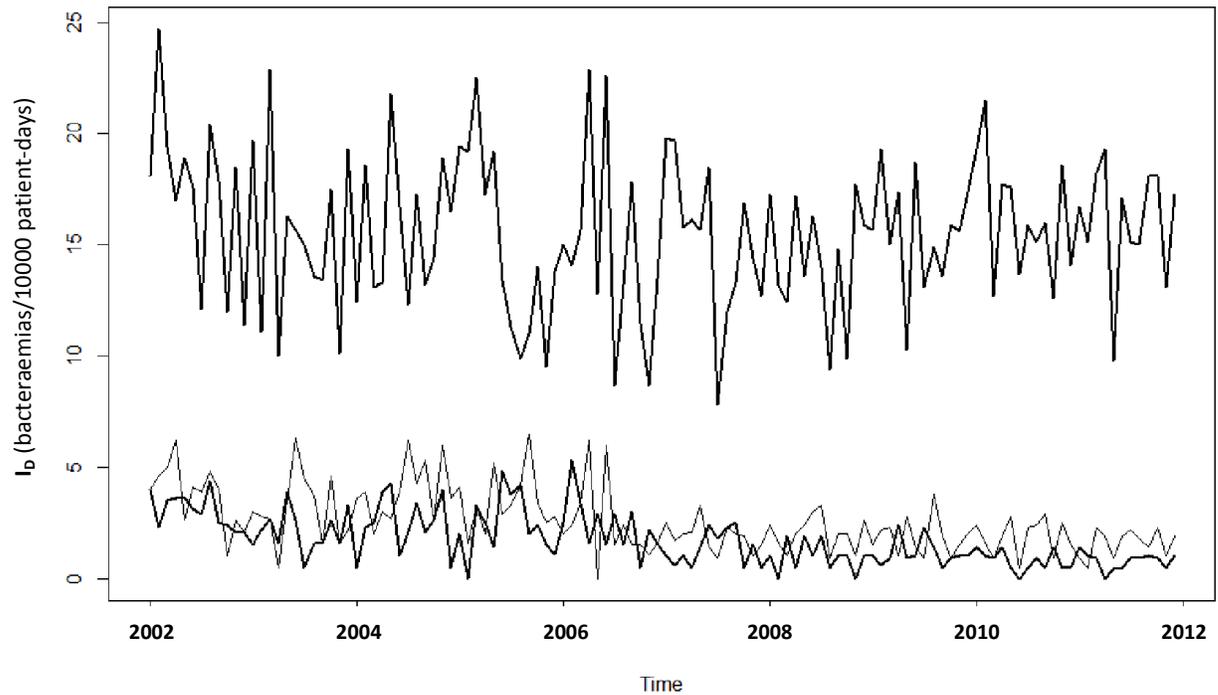


Figure 2. Lines show incidence densities (I_D) of microorganisms over the study period for HCPA. **Top black line:** colonization pressure (CP) = Incidence density of BSI caused by non-MRSA bacteria; **Bottom black line:** $(I_D)_{MRSA}$ = Incidence-density of BSI caused by MRSA; **Bottom gray line:** $(I_D)_{MSSA}$ = Incidence-density of BSI caused by MSSA.

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; BSI, bloodstream infections.

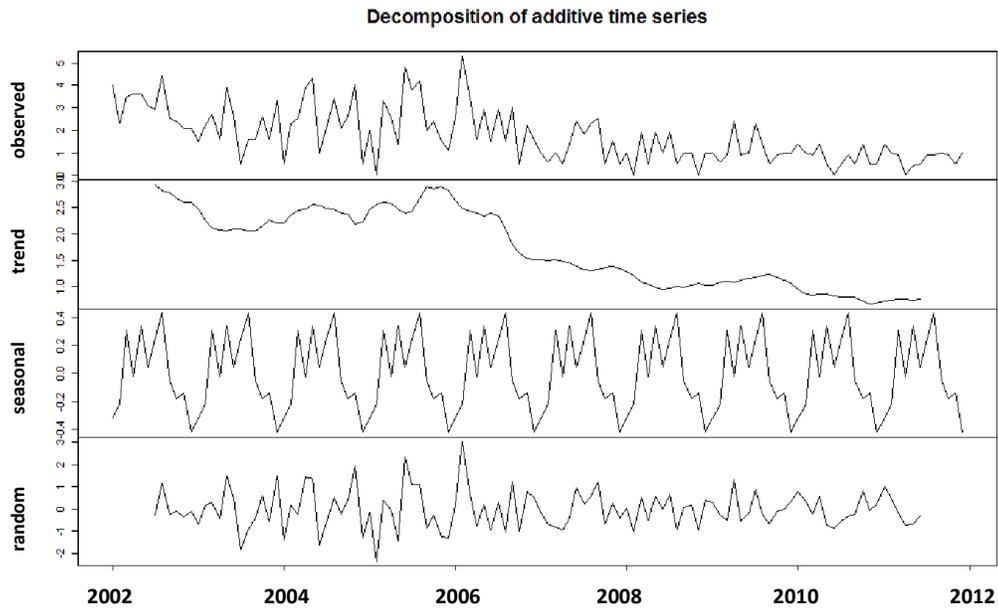
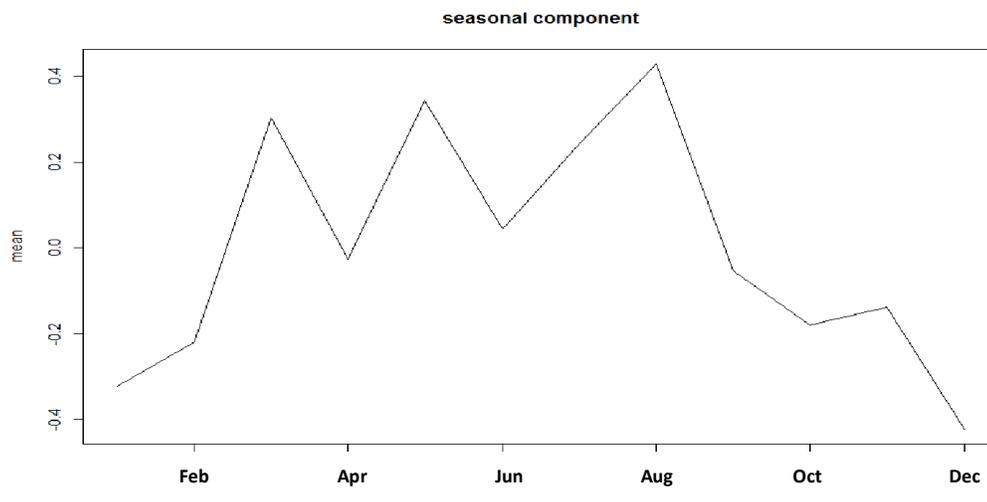


Figure 3. Decomposition of $(I_D)_{MRSa}$ is illustrated in the figure above.

- (a) The row data $(I_D)_{MRSa}$ are graphed in the top panel. The second panel graphs the trend component: the low frequency variation in the data. The third panel graphs the seasonal component: variation in the data at or near the seasonal frequency. The fourth panel graphs the random component (error): the remaining variation in the data beyond that in seasonal and trend components.



- (b) the seasonal pattern of $(I_D)_{MRSa}$ is illustrated in the figure, showing peaks of incidence in August, May and March.

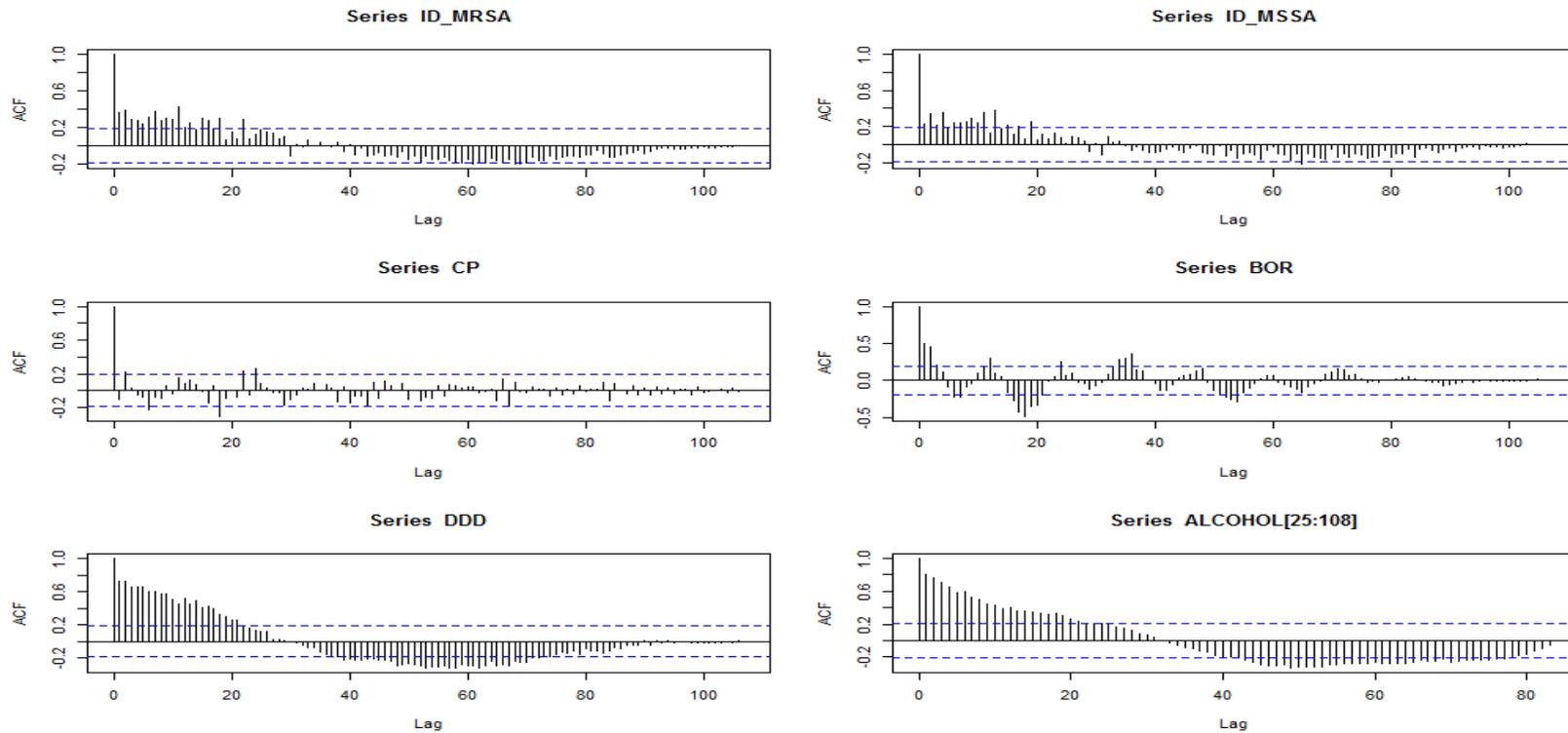


Figure 4. Autocorrelation function plot (ACF) is a plot of the sample autocorrelations r_k versus k (the time lags). Each lag represents 1 month.

95% non-significance confidence intervals (CI) are delimited by dotted lines.

ALCOHOL was restricted to the period (2005-2011).



Figure 5. Graph illustrating the trend components – 12 month moving average – of the three variables that reached statistical significance at ($\alpha = 0.05$).

§ number of antibiotics defined daily doses/10000 patient-days.

(mL/patient-days)*100.

* $[(I_D)_{MRSA}] * 1000$.

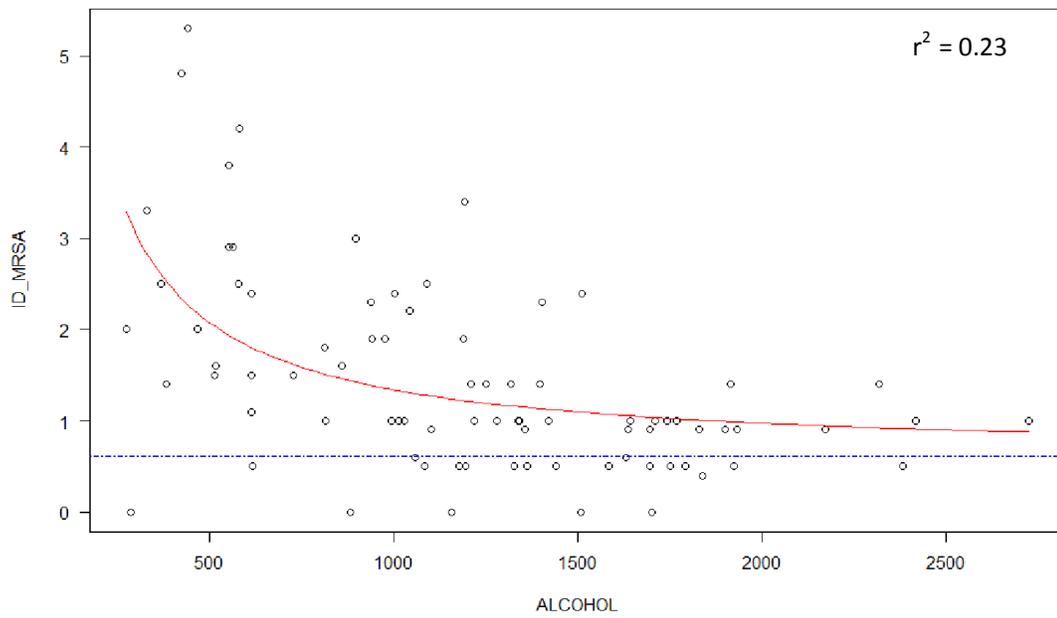


Figure 6. Correlation between ALCOHOL and $(I_D)_{MRSA}$. Solid line represents the fitted non-linear model. Dotted line represents the constant $\beta_0 = 0.61$.

Table 1. Linear regression for factors associated with $(I_D)_{MRSA}$

(a) univariate

Variables	β	<i>P</i>	r^2	d.f.
CP	-0.0123	0.71	0.001	106
BOR	0.0085	0.80	0.0006	106
DDD	-0.0005	< 0.01	0.19	106
ALCOHOL	-0.0010	< 0.01	0.26	82

(b) multivariate

Variables	β	<i>P</i>	adjusted R^2	d.f.
Intercept	3.023		0.26	81
DDD	-0.0002	0.11		
ALCOHOL	-0.0007	< 0.01		

Table 2. Fisher's G test for seasonality detection

Variables	<i>P</i>	Meaning
d.ID_MRSA	< 0.01	seasonal
CP	< 0.05	seasonal
d.DDD	0.10	non-seasonal
d.ALCOHOL	0.04	seasonal
BOR	< 0.01	seasonal

8. RESUMO

Contexto: O aumento da prevalência de germes multi-resistentes é um grande problema para a saúde pública, particularmente para os hospitais. Analisamos uma série temporal para investigar fatores associados às taxas mensais de bacteremias nosocomiais por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA).

Objetivos: o principal objetivo é aferir o efeito de consumo total de antibióticos (DDD), uso de álcool gel na higienização de mãos (ALCOHOL), pressão de colonização (CP) e taxa de ocupação de leitos (BOR) sobre as taxas mensais de bacteremias nosocomiais por MRSA $[(I_D)_{MRSA}]$.

Métodos: realizamos um estudo ecológico de 10 anos sobre $[(I_D)_{MRSA}]$, em hospital-escola universitário com 785 leitos, em Porto Alegre, Brasil, de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2011.

Resultados: houve queda em $(I_D)_{MRSA}$ ($\beta = - 0.02$, $P < 0.01$). Encontramos uma correlação negativa entre $(I_D)_{MRSA}$ e DDD ($r = - 0.43$, $P < 0.01$), e entre $(I_D)_{MRSA}$ e ALCOHOL ($r = - 0.51$, $P < 0.01$) na análise univariada. Na análise multivariada apenas o ALCOHOL se mostrou significativamente correlacionado a $(I_D)_{MRSA}$ (R^2 aj. = 0,26). Digno de nota foi o padrão sazonal encontrado em $(I_D)_{MRSA}$, mostrando picos em agosto, maio e março.

Conclusão: aumento em DDD aumentaria $(I_D)_{MRSA}$, e aumento em ALCOHOL reduziria $(I_D)_{MRSA}$. Como observamos redução em $(I_D)_{MRSA}$ ao longo do tempo, e CP e BOR permaneceram estáveis, nossa conclusão é que ALCOHOL assumiu papel preponderante na redução de $(I_D)_{MRSA}$, como encontrado em outros estudos recentes.

Descritores: *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA), bacteremia nosocomial, álcool gel, consumo de antibióticos, taxa de ocupação de leitos, pressão de colonização, sazonalidade.

9. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos a partir deste estudo ecológico permitiram caracterizar algumas variáveis importantes relacionadas à dinâmica de transmissão de infecções nosocomiais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, abrangendo um período considerável, de 2002 a 2011. O foco do estudo foi o MRSA. Saber quais os fatores associados à queda nas taxas de infecção por MRSA foi o objetivo principal. Na regressão linear múltipla os seguintes fatores estudados não se mostraram correlacionados às taxas de infecção por MRSA: pressão de colonização bacteriana total, dose diária definida de antibióticos e taxa de ocupação de leitos. Observou-se que o consumo de álcool gel para higienização das mãos esteve inversamente relacionado ao desenvolvimento de bacteremias nosocomiais por MRSA, achado que vai ao encontro da literatura.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho se propôs a descrever o padrão das taxas de bacteremias nosocomiais por MRSA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, num período de 10 anos, identificando em nível ecológico fatores de risco associados à infecção dos pacientes. Ele evidenciou a importância da higienização das mãos com álcool gel como responsável pela queda das taxas de infecção por MRSA. Devem ser feitas campanhas de esclarecimento aos profissionais de saúde para que higienizem apropriadamente suas mãos, a fim de reduzir as taxas de infecção por *S. aureus*, que é um micro-organismo transmitido principalmente pelo toque.

References

1. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, Magedanz L, Guzatto P, Moreira LB. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2010; 75:23-7.
2. Lawes T, Edwards B, Lopez-Lozano JM, Gould I. Trends in *Staphylococcus aureus* bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006-2010: retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open.* 2012; 2.
3. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagoz S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:653-63.
4. Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:798-805.
5. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8:25-79.
6. Ziglam H, Nathwani D. Clinical presentation of MRSA infections. In: Gould I, editor. *MRSA in Practice*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2007. p. 71-78.
7. Orendi J. Health-care organisation, hospital-bed occupancy, and MRSA. *Lancet.* 2008; 371:1401-2.
8. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:26-38.
9. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1127-32.
10. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, Johnson JK, Zhan M, McGregor JC, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *Clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32:481-9.
11. Rogues AM, Dumartin C, Amadeo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28:1389-95.

12. Fang H, Hedin G. Use of ceftazidime-based selective broth for improved detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2006; 44:592-4.
13. Coghlan A. Decomposing Time Series. A Little Book of R For Time Series. 0.2 ed. Cambridge: Wellcome Trust Sanger Institute; 2013. p. 17-23.
14. Ehlers RS. Modelos Probabilísticos. In: Ehlers RS, editor. Análise de Séries Temporais. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2009. p. 20-32.
15. Sakamoto F, Yamada H, Suzuki C, Sugiura H, Tokuda Y. Increased use of alcohol-based hand sanitizers and successful eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit: a multivariate time series analysis. Am J Infect Control. 2010; 38:529-34.
16. Ehlers RS. Técnicas Descritivas. In: Ehlers RS, editor. Análise de Séries Temporais. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2009. p. 7-19.
17. Ammerlaan HS, Troelstra A, Kruitwagen CL, Kluytmans JA, Bonten MJ. Quantifying changes in incidences of nosocomial bacteraemia caused by antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. J Antimicrob Chemother. 2009; 63:1064-70.
18. Conrad A, Kaier K, Frank U, Dettenkofer M. Are short training sessions on hand hygiene effective in preventing hospital-acquired MRSA? A time-series analysis. Am J Infect Control. 2010; 38:559-61.
19. Aldeyab MA, Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:593-600.
20. Kaier K, Hagist C, Frank U, Conrad A, Meyer E. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30:346-53.
21. Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonnabry P, Schrenzel J, Harbarth S. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother. 2008; 62:601-7.
22. Herud T, Nilsen RM, Svendheim K, Harthug S. Association between use of hand hygiene products and rates of health care-associated infections in a large university hospital in Norway. Am J Infect Control. 2009; 37:311-7.
23. Eveillard M, Kouatchet A, Rigaud A, Urban M, Lemarie C, Kowalczyk JP, et al. Association between an index of consumption of hand-rub solution and the incidence of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. J Hosp Infect. 2009; 71:283-5.

24. Wang X, Towers S, Panchanathan S, Chowell G. A population based study of seasonality of skin and soft tissue infections: implications for the spread of CA-MRSA. PLoS One. 2013; 8:e60872.
25. Klein EY, Sun L, Smith DL, Laxminarayan R. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a national observational study. Am J Epidemiol. 2013; 177:666-74.
26. Lee AS, Huttner B, Harbarth S. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Dis Clin North Am. 2011; 25:155-79.
27. Kim YC, Kim MH, Song JE, Ahn JY, Oh DH, Kweon OM, et al. Trend of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in an institution with a high rate of MRSA after the reinforcement of antibiotic stewardship and hand hygiene. Am J Infect Control. 2013; 41:e39-43.

11. ANEXOS

a. Aprovação pelo Comitê De Ética e Pesquisa



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

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

Projeto: 09-187

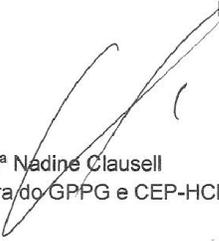
Pesquisadores:

RICARDO DE SOUZA KUCHENBECKER
RODRIGO PIRES DOS SANTOS
HELENA BARRETO DOS SANTOS

Título: A ENDEMICIDADE DA INFECÇÃO HOSPITALAR POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS
SUBSTITUI OUTRAS BACTÉRIAS NA ETIOLOGIA DA INFECÇÃO HOSPITALAR?
UMA ANÁLISE DA TENDÊNCIA HISTÓRICA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
TERCIÁRIO

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP/HCPA. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Porto Alegre, 02 de junho de 2009.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA