

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO – PROFESSOR JOSÉ DE SOUZA HERDY
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIEGO GOMES DEVEZA

CLÉCIA REGINA DOS SANTOS PESSANHA CARLOS

**BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

**Duque de Caxias
2024**

DIEGO GOMES DEVEZA

CLÉCIA REGINA DOS SANTOS PESSANHA CARLOS

BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio – Professor José de Souza Herdy (Unigranrio), como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Dra. Cristiane da Cruz Lamas

Professor da disciplina: Prof. Dr. Paulo Apratto

Duque de Caxias

2024

DIEGO GOMES DEVEZA

CLÉCIA REGINA DOS SANTOS PESSANHA CARLOS

**BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio – Professor José de
Souza Herdy (Unigranrio), como parte das exigências
para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Duque de Caxias, 17 de junho de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.

Universidade do Grande Rio

Prof.

Universidade do Grande Rio

Prof.

Universidade do Grande Rio

RESUMO

A bacteremia por *Staphylococcus aureus* (SA) é uma condição clínica significativa devido à sua alta morbidade e mortalidade, e à capacidade da bactéria de desenvolver resistência a múltiplos antibióticos, o que complica seu tratamento. Este trabalho apresenta uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de fornecer uma visão abrangente sobre os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da bacteremia por SA. Os principais pontos abordados incluem a prevalência de cepas de SA sensíveis à meticilina (MSSA) e resistentes à meticilina (MRSA), com destaque para a evolução epidemiológica dessas cepas e a importância dos fatores de risco associados, como idade, comorbidades e uso de dispositivos médicos invasivos. A revisão destaca os desafios no tratamento da bacteremia por MRSA, incluindo a necessidade de otimização da terapia antibiótica e a importância de programas de administração racional de antibióticos. O estudo conclui que a bacteremia por SA representa um desafio contínuo na prática clínica devido à resistência antimicrobiana e à variabilidade nos esquemas terapêuticos. A padronização de protocolos de tratamento e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a morbimortalidade associada a essa infecção.

Palavras-chave: bacteremia, *Staphylococcus aureus*, tratamento.

ABSTRACT

Bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* (SA) is a significant clinical condition due to its high morbidity and mortality, and the bacteria's ability to develop resistance to multiple antibiotics, complicating its treatment. This paper presents an integrative literature review aiming to provide a comprehensive view of the epidemiological, pathophysiological, diagnostic, and therapeutic aspects of SA bacteremia. Key points addressed include the prevalence of methicillin-sensitive SA (MSSA) and methicillin-resistant SA (MRSA) strains, with a focus on the epidemiological evolution of these strains and the importance of associated risk factors such as age, comorbidities, and the use of invasive medical devices. The review highlights the challenges in treating MRSA bacteremia, including the need for optimization of antibiotic therapy and the importance of antimicrobial stewardship programs. The study concludes that SA bacteremia represents a continuous challenge in clinical practice due to antimicrobial resistance and variability in therapeutic regimens. Standardizing treatment protocols and developing new therapeutic strategies are essential to improve clinical outcomes and reduce the morbidity and mortality associated with this infection.

Keywords: bacteremia, *Staphylococcus aureus*, treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Staphylococcus aureus em crescimento em ágar- sangue e ágar- chocolate	1
Figura 2: Distribuição global do S. aureus ST45. Países com a cepa CC45 isolada relatados na literatura (até fevereiro de 2019) estão marcados em azul. A tonalidade mais escura indica países com ST45 isoladas disponíveis para estudo. Fonte: Effelsberg, 2020	5
Figura 3: Colônias de Staphylococcus aureus isoladas no Ágar Sal Manitol. Fonte: ASM MicrobeLibrary	8
Figura 4: Preferências de tratamento com antibióticos para bacteremia por S. aureus por continente. Fonte: (Annette C Westgeest, 2023)	10

QUADROS

Quadro 1. Principais fatores de virulência de Staphylococcus aureus. Fonte: Adaptado de SALOMÃO, 2023.....	7
Quadro 2. Indicações para rastreamento de colonização para MRSA. Adaptado de: Whitebook	8

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
BSA	Bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensível à Meticilina
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
TC	Tomografia Computadorizada
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
IC	Intervalo de Confiança
RR	Risco Relativo
LRA	Lesão Renal Aguda
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
OR	Odd-Ratio
P/p	Valor P

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	JUSTIFICATIVA.....	2
3.	OBJETIVOS	2
3.1.	OBJETIVO GERAL	2
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
4.	METODOLOGIA	3
5.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
5.1.	EPIDEMIOLOGIA DA BACTEREMIA	4
5.2.	PATOGENICIDADE E FISIOPATOLOGIA.....	6
5.3.	ASPECTOS DIAGNÓSTICOS	7
5.4.	TRATAMENTO	10
6.	RESULTADOS.....	14
7.	DISCUSSÃO	16
8.	CONCLUSÃO	17
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
10.	ANEXOS	25
	ANEXO 1 – CRONOGRAMA.	25
	ANEXO 2 – CARTAS DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO TCC 2.	26

1. INTRODUÇÃO

Sobre a etimologia do nome da bactéria *Staphylococcus aureus* (SA), o prefixo "Staphylo" vem de "staphylé" do grego, que significa cachos de uvas; "coccus" significa baga (pequena fruta); e "aureus" significa ouro. Deste modo, SA recebeu esse nome devido à sua coloração amarelada na placa de Petri. São bactérias esféricas de aproximadamente 0,5 μm a 1,5 μm de diâmetro, gram positivas, produtoras da enzima catalase, anaeróbias facultativas e pertencentes à família Staphylococcaceae [1].



Figura 1: *Staphylococcus aureus* em crescimento em ágar- sangue e ágar- chocolate

A bacteremia por *Staphylococcus aureus* (BSA) é uma condição clínica de grande relevância devido à sua associação com morbidade e mortalidade significativas. A capacidade intrínseca do SA de desenvolver resistência aos antibióticos torna o tratamento da bacteremia desafiador, e a escolha do esquema antibiótico adequado é crucial para o sucesso terapêutico.

A incidência de infecções causadas por cepas de SA resistentes a múltiplos fármacos destaca a necessidade urgente de uma revisão crítica dos esquemas antibióticos empregados no tratamento da bacteremia por este patógeno. A compreensão das resistências bacterianas, a farmacocinética dos agentes antimicrobianos e a otimização da terapia são fundamentais para enfrentar os desafios clínicos associados a essa infecção.

Apesar deste patógeno poder causar infecções comuns, como furúnculo, abscesso cutâneo e infecções de pele e subcutâneo como celulite, ele também pode causar infecções mais graves como osteomielite, artrite séptica, endocardite, síndrome

da pele escaldada e sepse.

Esta bactéria coloniza áreas do nosso corpo como narinas anteriores, axilas e períneo, estando presente em cerca de 20% da população humana em geral.

2. JUSTIFICATIVA

Exploraremos a importância de uma abordagem sistemática na escolha de antibióticos para o tratamento da BSA além de destacar os riscos associados à resistência antimicrobiana, examinar a eficácia dos esquemas terapêuticos atuais e as estratégias emergentes para combater as cepas mais resistentes. Ao abordar a escolha do esquema antibiótico, não apenas consideramos a eficácia intrínseca dos agentes, mas também avaliamos fatores individuais do paciente, a epidemiologia local de resistência e as últimas diretrizes clínicas.

A vigilância global tem mostrado que o *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) representa um problema em todos os continentes e países onde estudos foram realizados, resultando em aumento da mortalidade e na necessidade de utilizar antibióticos de última linha como recurso para o tratamento, corroborando a importância de haver estudos como o nosso que ajude a comunidade científica e clínica a tomar melhores decisões [2]. Outras síndromes com letalidade próximas com a da BSA, como por exemplo, doença coronariana aguda, possuem guidelines e estudos clínicos randomizados por todo o mundo que padronizaram a sua abordagem e conseguiram uma grande diminuição na mortalidade. No entanto, a grande dificuldade de estabelecer um padrão é a falta de estudos clínicos randomizados sobre pacientes com BSA; como exemplificação deste fato, nota-se que, em 20 anos, apenas 3500 pacientes foram incluídos em estudos com este propósito [3].

Por isso, a revisão proposta tem por objetivo proporcionar uma visão abrangente e atualizada do cenário terapêutico da bacteremia por SA, contribuindo para a melhoria da prática clínica no dia a dia e, conseqüentemente, para a otimização dos resultados clínicos [4].

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever as principais características da bacteremia por *Staphylococcus*

aureus.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar as informações do perfil epidemiológico das cepas de MSSA e MRSA
- Descrever a fisiopatologia e as características que permitem a alta patogenicidade do SA
- Relatar os aspectos diagnósticos da bacteremia e da colonização
- Explicar a definição de infecção complicada e não complicada por SA
- Descrever as terapias mais utilizadas e mais eficazes na bacteremia por MSSA e MRSA
- Destacar aspectos da gravidade da infecção, fatores associados, os desafios no diagnóstico e tratamento.

4. METODOLOGIA

Essa revisão da literatura foi realizada usando as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar.

Foram utilizados os seguintes descritores Mesh para a pesquisa inicial: (((("Bacteremia"[Mesh]) AND "Sepsis"[Mesh]) AND "*Staphylococcus aureus*"[Mesh]) AND "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"[Mesh]) AND "Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*"[Mesh])

Para a pesquisa de aspectos epidemiológicos, foram utilizados os descritores: ("Epidemiology"[Mesh]) AND "Bacteremia"[Mesh] AND "*Staphylococcus aureus*"[Mesh] AND "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"[Mesh]

Para a pesquisa de aspectos diagnósticos: ("Diagnosis"[Mesh]) AND "Bacteremia"[Mesh] AND "*Staphylococcus aureus*"[Mesh]

Para a pesquisa de aspectos do tratamento: ("*Staphylococcus aureus*"[Mesh]) NOT "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"[Mesh]) AND "drug therapy" [Subheading]

Todo este processo de pesquisa e busca por informações ocorreu entre agosto e novembro de 2023.

Foram excluídos estudos que abordam a bacteremia em contextos veterinários, artigos de opinião, resenhas sem base empírica e estudos publicados em idiomas diferentes dos mencionados anteriormente.

Datas de publicações mais recentes foram preferencialmente selecionadas, com ênfase nos últimos cinco anos, porém estudos mais antigos também foram incluídos devido a qualidade de suas informações, relevância clínica e número de citações.

De forma a determinar a sua relevância, todos os artigos que cumpriram os requisitos enunciados foram submetidos, independentemente, a uma triagem pelos participantes desse trabalho. Os que foram de relevância foram incluídos nesta revisão de literatura acerca do tema “Bacteremia por *Staphylococcus aureus*”

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1. EPIDEMIOLOGIA DA BACTEREMIA

A BSA ocorre usualmente em infecções de pele e de tecidos moles; porém, em aproximadamente 40% dos casos, não há foco definido [5]. Os focos definidos mais prevalentes na literatura são infecção de corrente sanguínea, infecções de pele e subcutâneo, mediastinites e osteomielites, infecção de válvulas nativas, de próteses valvares e de dispositivos intracardíacos [6]

Métodos moleculares detectaram que 77% dos pacientes com bacteremia foram colonizados com a mesma cepa que causou a infecção [7]. Em 2012, foi documentado pela primeira vez um caso de infecção cutânea por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina associado à comunidade (CA-MRSA) [8].

Existem grupos de risco associados à bacteremia que são: gênero masculino, idade, uso de drogas ilícitas injetáveis, uso de cateteres venosos profundos de curta permanência e os de hemodiálise, pacientes portadores de doenças crônicas, principalmente pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência humana, portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, diabetes mellitus e fibrose cística [6,7,8].

Em uma unidade cardiológica de alta complexidade, onde os pacientes possuem comorbidades importantes como hipertensão arterial, dislipidemias, insuficiência cardíaca e valvopatias e alta incidência de cirurgias cardíacas, encontrou-se em uma amostra de 117 pacientes, 24,8% de MRSA [9].

Globalmente, a taxa de letalidade da bacteremia é alta, podendo atingir de 20 a 28,6% [9,10,11] e a mortalidade após 30 dias da resolução da bacteremia por MRSA pode chegar a 18% e por MSSA 13,6%, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$) [3].

Estudos chineses e australianos, em que foram realizados testes moleculares a fim de determinar as mutações que garantem a resistência à metilicina, mostraram, em mais de 2500 episódios de BSA, que 17,4% mostravam resistência à metilicina, sendo

que 42% se provaram também resistentes à eritromicina, 36% a ciprofloxacino e 13% resistentes à sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina e gentamicina [12].

A epidemiologia do SA, especialmente do MRSA, mostrou uma evolução rápida nos últimos anos. Depois de representar um patógeno típico multidroga resistente em ambientes hospitalares, o MRSA emergiu recentemente na comunidade e entre animais de criação, graças à sua capacidade de evoluir e se adaptar a diferentes ambientes. Foram isoladas e documentadas cepas de MRSA nos países a seguir:

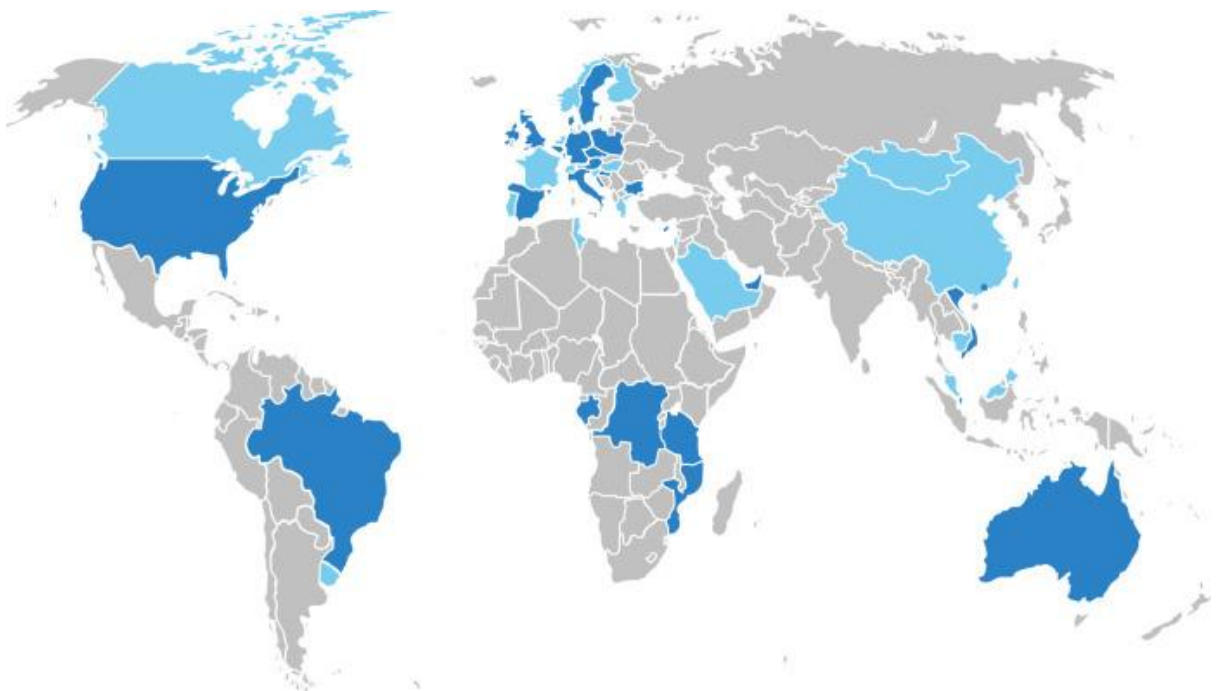


Figura 2: Distribuição global do S. aureus ST45. Países com a cepa CC45 isolada relatados na literatura (até fevereiro de 2019) estão marcados em azul. A tonalidade mais escura indica países com ST45 isoladas disponíveis para estudo. Fonte: Effelsberg, 2020

Outro fator epidemiológico importante é a colonização por SA em pacientes que necessitam de hemodiálise: estes pacientes têm o risco aumentado de desenvolver bacteremia e de ter eventos recorrentes [13]. Devido à capacidade de SA de formação de biofilme, torna-se possível sua permanência em diversos dispositivos utilizados na prática clínica (p. ex., cateteres), que podem ser contaminados pelo manuseio da equipe médica ou por cepas residentes na microbiota do próprio paciente [14].

5.2. PATOGENICIDADE E FISIOPATOLOGIA

Os principais fatores de virulência de SA são os componentes da superfície celular e suas toxinas. Algumas evidências sugerem que determinadas enzimas também podem ser consideradas fatores de virulência [15]. A maioria das cepas de SA possui uma cápsula polissacarídica, que desempenha um papel importante como fator de virulência ao proteger a bactéria contra a fagocitose.

Essas moléculas estão integradas à parede celular da bactéria e contribuem para sua patogenicidade, ativando a via alternativa do complemento e estimulando a produção de citocinas, semelhante ao papel que desencadeia o lipopolissacarídeo encontrado em bactérias Gram-negativas [16]. Os ácidos teicóicos também são mencionados por promoverem a ligação do patógeno às células epiteliais do hospedeiro [17].

A Staphylococcal protein A, também conhecida como proteína A, está presente na superfície do SA, principalmente em sua parede bacteriana. Esta proteína é uma das mais estudadas, já que impede que os anticorpos dos hospedeiros interajam com as células fagocitárias devido à sua capacidade de ser liberada no meio e ligar-se à porção Fc das IgG. A proteína A também tem papel como adesina em infecções endovasculares, uma vez que se liga a proteínas existentes no endotélio da lesão [18].

Além disso, SA também é capaz de produzir citotoxinas, dentre as mais importantes: α -toxina e a leucocidina. A primeira é capaz de formar poros na membrana celular dos leucócitos promovendo apoptose e lesão celular, que podem liberar outras citotoxinas que contribuem para o estabelecimento de choque séptico [19].

Para além das proteínas e citotoxinas, o SA possui enzimas extracelulares que aumentam a sua virulência, sendo a mais conhecida a coagulase. A coagulase promove a coagulação do plasma, devido à transformação da protrombina em trombina e à ativação do fibrinogênio em fibrina [17]. Por fim, outras enzimas também fazem parte do arsenal do SA, como: catalase, desoxirribonuclease, hialuronidase, lipase, proteases e estafiloquinase [17].

No quadro a seguir estão os principais fatores de virulência do SA:

Fatores de virulência		
	Fatores de virulência	Principal função
Estruturais	Cápsula	Proteção contra fagocitose
	Proteína A	Liga-se à porção Fc da IgG
	Peptidoglicano	Piogênico e quimioatraente
	Ácido teicoico	Liga-se à fibronectina e liberado se liga a proteínas do complemento
	Camada limosa	Adesão a corpos estranhos
	Adesinas de superfícies	Conjunto de adesinas que medeiam adesão a superfícies abióticas e componentes da matriz extracelular
Enzimas	Coagulase	Converte fibrinogênio em fibrina
	Fibrinolisinase	Solubiliza os coágulos de fibrina
	Hialuronidase	Hidrólise do ácido hialurônico do tecido conjuntivo
	Lipases	Hidrólise de lipídios
	Nucleases	Degrada DNA
Toxinas	Citotoxinas(alfa, beta, delta, gama e leucocidina de Pantón-Valentine)	Danificam a membrana de diversas células
	Enterotoxinas	Superantígenos que estimulam a proliferação de linfócitos T e liberação de citocinas
	Toxina esfoliativa	Cliva as pontes de ligação das células do estrato granuloso da epiderme
	Toxina da Síndrome do Choque séptico	Superantígeno que estimula liberação de citocinas e proliferação de linfócitos T. Causa danos à células endoteliais

Quadro 1. Principais fatores de virulência de Staphylococcus aureus. Fonte: Adaptado de SALOMÃO, 2023.

A BSA tem como porta de entrada a infecção de pele e subcutâneo, que por contiguidade atinge a corrente sanguínea. A presença de lesão cutânea predispõe à infecção, como cortes, queimaduras, picadas de inseto, incisões cirúrgicas e catéteres endovasculares. A disseminação do SA na corrente sanguínea pode provocar a infecção do endotélio cardíaca, sobretudo das válvulas cardíacas nativas, protéticas ou dispositivos, resultando em endocardite, manifesta cujo achado usual é de vegetações no ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, e ainda abscessos perivalvares, fístulas e perfuração de folhetos. Dependendo do cenário clínico, até 30% dos pacientes com BSA desenvolvem endocardite infecciosa.[20].

5.3. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

5.3.0. Rastreio para MRSA

Determinados pacientes internados ou transferidos de outros hospitais devem realizar um *screening* para MRSA, como explicitado no Quadro 2.

Indicações para rastreio no momento da internação
Paciente transferido de outra instituição em que foi submetido a procedimento invasivo ou internação em UTI ou que permaneceu internado por mais de 72 horas
História de colonização ou infecção por MRSA
Paciente renal crônico em diálise de outra instituição
Internação nos últimos 3 meses em outra unidade por mais de 7 dias ou com procedimento invasivo
Pacientes transferidos de outra unidade, com histórico de uso de antimicrobiano, acamado, e tempo de internação maior ue 7 dias
Internação de curta permanência ou assistência de home care nos últimos 6 meses (por mais de 3 dias)
Pacientes dos serviços de dermatologia com lesão de pele (indicação relativa)

Quadro 2. Indicações para rastreamento de colonização para MRSA. Adaptado de: Whitebook

A técnica é simples: obter um *swab* umedecido em soro fisiológico da região anterior das narinas, de lesão cutânea que seja extensa ou com secreção, ou de ostomias. Em pacientes com intubação orotraqueal ou traqueostomia, aspirar secreção traqueal em recipiente estéril e enviar ao laboratório. O material é semeado em ágar sal manitol, como mostrado na figura 2.



Figura 3: Colônias de *Staphylococcus aureus* isoladas no Ágar Sal Manitol. Fonte: ASM MicrobeLibrary

Se o resultado for positivo para MRSA, deve-se realizar a descolonização do paciente, que é feita por banhos diários com clorexidina degermante, incluindo o couro cabeludo, realizando a proteção dos ouvidos e olhos do paciente, e com mupirocina tópica a 2% nas narinas anteriores e em lesões de pele 3x por dia.

Nas lesões cutâneas deve-se aplicar mupirocina a cada troca de curativo, não sendo necessário aplicá-la em região inguinal e axilar. Além destas medidas, deve-se instaurar ao paciente precaução de contato com equipamentos de proteção individual

(EPI), como capote e luvas, e se possível, deixar o paciente hospitalizado em isolamento de contato [21,22,23].

5.3.1. Avaliação diagnóstica e abordagem terapêutica da bacteremia por *Staphylococcus aureus*.

Este tema é reconhecido pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas como um tema importante, sendo abordado numa revisão da Infectious Diseases Society of America no ano de 2011 [24].

Nessas diretrizes, a partir da suspeita de bacteremia deve-se realizar em todos os pacientes uma anamnese e exame físico a fim de determinar: o início dos sintomas, o uso de drogas injetáveis, a presença de cateteres, evidências de infecção de pele/tecido mole e possíveis locais de envolvimento metastático. Está indicada nessa fase a consulta com o especialista em Doenças Infecciosas, a coleta de hemoculturas de controle (após 72 horas do uso de antimicrobianos adequados) e um ecocardiograma transtorácico.

Em casos de indicações clínicas, pode ser necessário exames como: ecocardiograma transesofágico, tomografia computadorizada de tórax e abdome com contraste, ressonância magnética da medula ou PET/TC e outros procedimentos ou exames como artrocentese, caso exista a suspeita de artrite séptica, punção lombar, caso exista a suspeita de meningite, sendo a avaliação adicional baseada em cada paciente.

Nesta fase, é importante definir se a bacteremia é complicada ou não complicada. Na literatura, a definição de bacteremia não complicada é feita a partir de achados clínicos (febre, taquicardia, taquipneia) com hemoculturas positivas para SA, sem evidência de endocardite, sem a presença de próteses ou dispositivos intracardíacos, a documentação de hemoculturas de controle negativas a partir de 2 a 4 dias do tratamento antimicrobiano adequado, defervescência em menos de 72 horas a partir do início da antibioticoterapia e sem a presença de metástases infecciosas.

Caso exista qualquer um destes fatores, a bacteremia é definida como complicada [25]. A definição de bacteremia simples ou complicada estabelece o plano terapêutico e a duração da antibioticoterapia, sendo a bacteremia simples tratada por 2 semanas de

antimicrobianos e a complicada por 4 a 6 semanas de antimicrobianos endovenosos [26].

5.4. TRATAMENTO

O tratamento da bacteremia por SA dificilmente possui um padrão utilizado, essa disparidade em relação ao tratamento se dá tanto na escolha antibiótica quanto em sua via de administração. A figura a seguir mostram as diferenças nas escolhas antimicrobianas para tratamento de bacteremia por SA em nível mundial:

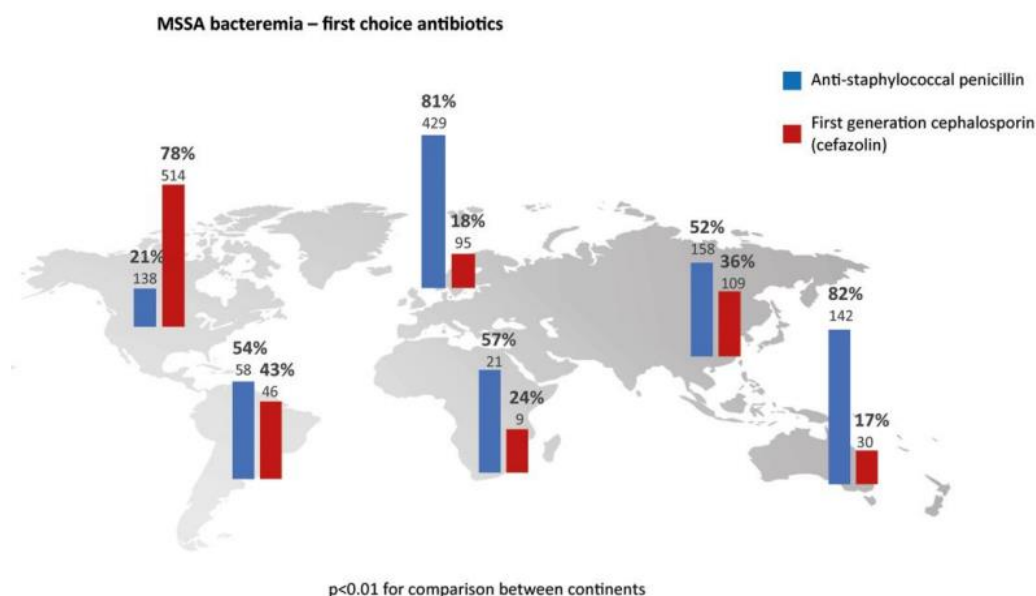


Figura 4: Preferências de tratamento com antibióticos para bacteremia por *S. aureus* por continente.
Fonte: (Annette C Westgeest, 2023)

Portanto, dividiremos a abordagem do tratamento, o cerne de nosso trabalho, nas terapias utilizadas a cepas de SA sensíveis e naquelas resistentes à metilina

5.4.0. Tratamento da bacteremia por MSSA

Embora grande parte da atenção esteja voltada para a variante MRSA, as cepas suscetíveis à metilina continuam sendo as mais prevalentes em infecções estafilocócicas e ocorrem em cerca de 75% dos pacientes com bacteremia [28]. No entanto há existência de falhas no tratamento, por isso ressaltamos a importância de mais estudos e guidelines a fim de definir o tratamento padrão-ouro para bacteremia por MSSA.

As penicilinas antiestafilocócicas, principalmente a oxacilina, e as cefalosporinas de primeira geração, principalmente a cefazolina, tornaram-se as escolhas mais frequentes para o tratamento de infecções por MSSA. No entanto, o melhor agente terapêutico para tratar a bacteremia por MSSA ainda precisa ser estabelecido [24].

Ao avaliar se a combinação de cloxacilina com fosfomicina alcança melhor sucesso no tratamento do que a cloxacilina isolada em adultos hospitalizados com bacteremia por MSSA, concluíram que a cloxacilina com fosfomicina não alcançou maior sucesso no tratamento no dia 7 da terapia do que a cloxacilina isolada na bacteremia por MSSA e o estudo foi interrompido por futilidade [28]. Quanto à bacteremia persistente por MSSA, é uma situação menos estudada, e a estratégia padrão-ouro não está clara.

Alguns especialistas consideram a mudança para uma penicilina antiestafilocócica (se estiver em uso de cefazolina) ou daptomicina em doses elevadas. Outros pesquisadores propuseram combinações de antibióticos inovadoras (por exemplo, cefazolina + ertapenem, nafcilina + ceftarolina), embora haja dados clínicos insuficientes para recomendar tal abordagem no momento [29, 30]. Embora não tenha sido estudado diretamente para a bacteremia persistente por MSSA, um recente ensaio clínico randomizado descobriu que a adição de daptomicina a um beta-lactâmico antiestafilocócico não resultou em uma depuração das hemoculturas mais rápida ou em uma redução da mortalidade.

Estudos também demonstraram que o uso da cefazolina gerou reduções significativas na mortalidade, na falha clínica e em eventos adversos, mas foi associado a um maior risco de bacteremias recorrentes [24]. A utilização de ceftriaxona pode ser uma alternativa para o tratamento de infecções sanguíneas por MSSA em ambientes de cuidados agudos e terapia ambulatorial, ou outpatient antibiotic therapy, exceto em pacientes cujas infecções sejam endocardite infecciosa [31].

5.4.1. Tratamento da bacteremia por MRSA

Para adultos com bacteremia não complicada, vancomicina (IIA) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez por dia (IA) por pelo menos 2 semanas e para adultos com bacteremia complicada é instaurado um tratamento com duração de 4 a 6 semanas [24].

Para adultos com endocardite infecciosa é recomendado o uso de vancomicina 15-20 mg/kg/dose de 8 a 12 horas (IIA) ou daptomicina 6 mg/kg/dose uma vez ao dia

por 6 semanas para endocardite direita, e de 8 a 10 mg/kg/dose, para endocardite esquerda no entanto é uma evidência IIIB [25].

Yi-Hu et al. revisou 3 Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) e 10 estudos observacionais, totalizando um n=1.796 e chegaram nos seguintes achados sobre o uso apenas de vancomicina ou daptomicina (monoterapia) e o uso de vancomicina ou daptomicina mais um beta-lactâmico no tratamento das bacteremias por MRSA: não houve associações significativas entre a terapia combinada e o risco de mortalidade em 30 dias (RR: 1,10, IC: 95%, 0,82–1,46), mortalidade intra-hospitalar (RR, 0,59, IC 95%, 0,31–1,13) e mortalidade em 60-90 dias (RR, 0,91, IC 95%, 0,64–1,29). Além disso, não encontraram evidências de que houve diferença no tempo de internação entre a terapia combinada e a monoterapia (diferença média, -0,41 dias, IC 95%, -3,41 a 2,59).

No entanto, em comparação com a monoterapia, a terapia combinada pareceu resultar numa duração mais curta de bacteremia (diferença média, -1,06 dias, IC 95%, -1,53 a -0,60), a um menor risco de bacteremia persistente (RR, 0,63, IC 95%, 0,51–0,79) e a um menor risco de recorrência de bacteremia em 60-90 dias (RR, 0,61, IC 95%, 0,40–0,92) [27]. Não houve diferenças estatisticamente significativas no número total de eventos adversos, incluindo lesão renal aguda (LRA) (RR, 1,52, IC 95%, 0,84–2,73), trombocitopenia (RR, 1,13, IC 95%, 0,74–1,73) e diarreia (RR, 1,36, IC 95%, 0,70–2,65), entre pacientes dos diferentes grupos [25].

Na análise de subgrupos quando foi limitada aos estudos que comparavam o uso de daptomicina mais ceftarolina com a monoterapia, observou-se que o primeiro tinha um menor risco de mortalidade em 30 dias. Além disso, uma análise de subgrupos limitada a ECRs mostrou que a terapia combinada estava associada a um maior risco de LRA em comparação com a monoterapia [32].

De acordo com este grande estudo, conclui-se que embora a adição de um β -lactâmico à terapia padrão parecesse resultar em uma maior depuração em comparação com a monoterapia em pacientes com bacteremia por MRSA, a terapia combinada não aumentou os benefícios de sobrevivência. Com base nas evidências disponíveis, a terapia combinada não foi respaldada como manejo rotineiro da bacteremia relacionada ao MRSA, e tanto seus danos quanto seus benefícios devem ser considerados em mais estudos [27].

Para corroborar o estudo acima, Wang et al. em 2020 realizaram uma revisão sistemática e meta-análise que incluíram ECRs e 12 coortes retrospectivas que totalizavam um n expressivo de mais de dois mil e quinhentos pacientes a fim de estabelecer o benefício ou não da associação de beta-lactâmicos como adjuvantes à vancomicina ou a daptomicina em casos de bacteremia por MRSA. Chegaram à conclusão de que o tratamento adjuvante reduziu o risco de falha clínica (RR: 0.80, IC: 95% 0,66 a 0,96, $p = 0,02$, $I^2 = 39\%$), recorrência da bacteremia (RR = 0,66; IC 95%, 0,50 a 0,86; $p = 0,002$; $I^2 = 0\%$) e bacteremia persistente (RR = 0,65; IC 95%, 0,55 a 0,76; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$), além de encurtar a duração da bacteremia (diferença média padronizada [SMD] = -0,37; IC 95%, -0,48 a -0,25; $P < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Não houve diferença significativa no risco de mortalidade bruta, nefrotoxicidade ou trombocitopenia entre os grupos e a análise de subgrupos sugeriu que a combinação de daptomicina com beta-lactâmicos poderia reduzir a mortalidade bruta (RR = 0,53; IC 95%, 0,28 a 0,98; $P = 0,04$) [33].

Zhang et al. em 2023 revisaram 15 estudos clínicos randomizados (ECR) e 9 estudos retrospectivos e compararam a eficácia e a segurança da vancomicina, droga estabelecida no tratamento da BSA. Obtiveram diferença significativa nos resultados, portanto, ao realizarem uma análise de subgrupos mostrou que essa diferença era principalmente ao compararem a vancomicina com a daptomicina que mostrou menor taxa de cura microbiológica (OR = 0.58, 95% CI = 0.41-0.82, $I = 0\%$, $P = 0.002$), e de cura clínica (OR = 0.53, 95% CI = 0.42-0.68, $I = 3\%$, $P < 0.00001$), e mais eventos adversos (OR = 3.21, 95% CI = 1.43-7.19, $I = 59\%$, $P = 0.005$).

Em conclusão, embora a eficácia da vancomicina no tratamento da BSA seja excelente, observou-se uma ligeira desvantagem em relação aos eventos adversos quando comparada à daptomicina. No entanto, essa diferença não impacta seu uso como medicamento de primeira linha. A expectativa é que a daptomicina possa

representar uma opção antimicrobiana superior, indicando a necessidade de mais pesquisas para confirmar sua superioridade [34].

Fun-Jeong et al. em 2019 descreveram que MRSA ainda está associado a uma maior mortalidade, períodos de internação em média 10 dias mais longos e custos médicos mais elevados em comparação com o MSSA, avaliaram 13 estudos de endocardite que o MRSA aumentou o risco de mortalidade (OR de 2,65, IC: 95%, 1,46 a 4,80) [35].

A associação de outros fármacos como a gentamicina (IIA) e rifampicina (IA) na terapia com vancomicina não é recomendada para bacteremia e endocardite infecciosa em válvula nativa. No entanto, em casos de endocardite em válvulas protéticas é recomendado a associação da gentamicina ou rifampicina a vancomicina (IIIB) [25].

Existe no mercado, o ceftobiprole, uma cefalosporina de ação estafilocócica que pode ser utilizada tanto na bacteremia por MSSA quanto em sua variante resistente. Contudo, este ainda não está disponível no Brasil [36].

6. RESULTADOS

Grupos de risco identificados para bacteremia por SA incluem gênero masculino, idade avançada, uso de drogas ilícitas injetáveis, uso de cateteres venosos profundos, pacientes em hemodiálise e portadores de doenças crônicas, como HIV/AIDS, diabetes mellitus e fibrose cística [37]. Em uma unidade cardiológica de alta complexidade, com pacientes apresentando comorbidades significativas, encontrou-se uma prevalência de 24,8% de MRSA em uma amostra de 117 pacientes [38]. Globalmente, a taxa de letalidade da bacteremia por SA é alta, podendo variar entre 20% e 28,6%, enquanto a mortalidade após 30 dias da resolução da bacteremia por MRSA pode atingir 18% e por MSSA 13,6%, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$) [37].

Estudos chineses e australianos, com mais de 2500 episódios de bacteremia por SA, mostraram que 17,4% das cepas eram resistentes à metilina, 42% também resistentes à eritromicina, 36% à ciprofloxacina e 13% à sulfametoxazol-trimetoprima, tetraciclina e gentamicina (1). A epidemiologia do SA, especialmente do MRSA, evoluiu rapidamente nos últimos anos, com o MRSA emergindo na comunidade e entre animais de criação, devido à sua capacidade de adaptação a diferentes ambientes [39].

A mortalidade elevada associada à BSA e a resistência a múltiplas drogas destacam a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas aprimoradas. O

diagnóstico precoce, utilizando rastreios específicos para MRSA em pacientes de alto risco, e o manejo adequado com terapia antimicrobiana direcionada são essenciais para melhorar os resultados clínicos. Além disso, a padronização de protocolos terapêuticos, incluindo a combinação de antibióticos e programas de administração racional de antimicrobianos, pode reduzir a resistência bacteriana e a morbimortalidade associada [40].

Mais pesquisas são necessárias para desenvolver essas estratégias e otimizar o tratamento da bacteremia por SA.

A infecção por (SA) apresenta diferenças marcantes quando adquirida em ambientes hospitalares em comparação com infecções adquiridas na comunidade. Essas diferenças são evidentes tanto na prevalência de cepas sensíveis (MSSA) quanto na prevalência de cepas resistentes à meticilina (MRSA), além de características epidemiológicas e clínicas.

As infecções hospitalares por SA, especialmente por MRSA, são uma preocupação significativa devido à alta prevalência e resistência a múltiplos antibióticos. MRSA é um patógeno comum em ambientes hospitalares devido à pressão seletiva causada pelo uso extensivo de antimicrobianos. Estudos mostram que a prevalência de MRSA em hospitais pode variar de 20% a 50%, dependendo da região e do hospital [39]. Em unidades de alta complexidade, como as cardiológicas, a prevalência de MRSA pode ser ainda maior, atingindo até 24,8% [41].

As infecções hospitalares por MRSA geralmente estão associadas ao uso de dispositivos médicos invasivos, como cateteres venosos centrais, ventiladores mecânicos e próteses. Esses dispositivos facilitam a entrada do patógeno no corpo e a formação de biofilmes, que protegem as bactérias da ação dos antibióticos e do sistema imunológico do hospedeiro [42, 43].

As infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* são frequentemente causadas por cepas de MSSA e MRSA associadas à comunidade (CA-MRSA).

Essas infecções ocorrem em indivíduos saudáveis que não tiveram contato recente com o ambiente hospitalar. A prevalência de MSSA na comunidade é geralmente maior do que a de MRSA, com MRSA representando cerca de 20% dos casos de infecção por SA em alguns estudos [27].

CA-MRSA apresenta algumas características distintas em comparação com MRSA hospitalar. As cepas de CA-MRSA tendem a ser mais virulentas e têm uma capacidade maior de causar infecções de pele e tecidos moles, como abscessos e

celulite, em indivíduos saudáveis. Além disso, essas cepas são frequentemente associadas à produção da toxina Pantón-Valentine leucocidina, que está relacionada à destruição de leucócitos e necrose tecidual. A principal característica diferenciadora entre infecções hospitalares e comunitárias por SA é o perfil de resistência aos antibióticos. Enquanto as infecções hospitalares por MRSA apresentam resistência a múltiplos fármacos, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e quinolonas, as cepas de CA-MRSA são frequentemente resistentes apenas a beta-lactâmicos, mantendo sensibilidade a outros grupos de antibióticos, como clindamicina e trimetoprima-sulfametoxazol [44].

Além disso, a epidemiologia das infecções por SA difere entre os dois ambientes. Nos hospitais, os fatores de risco incluem hospitalização prolongada, uso de antibióticos de amplo espectro e procedimentos invasivos. Na comunidade, os fatores de risco incluem contato próximo com indivíduos infectados, participação em esportes de contato e compartilhamento de objetos pessoais. A compreensão dessas diferenças é crucial para a implementação de estratégias de prevenção e controle de infecções, bem como para a escolha adequada de terapias antimicrobianas, tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade.

7. DISCUSSÃO

A bacteremia por MRSA em pacientes representa um desafio significativo na prática clínica devido à sua alta mortalidade e complexidade no manejo. O estudo de Aung et al. analisou a epidemiologia, características clínicas e desfechos de bacteremia por MRSA em pacientes idosos em um hospital universitário terciário na Malásia. A pesquisa encontrou uma alta taxa de mortalidade em 90 dias, especialmente em pacientes com insuficiência renal e necessidade de cuidados intensivos, indicando a necessidade de intervenções precoces e manejo adequado para melhorar os resultados clínicos [45].

Contrastando com esse enfoque, Ward et al. investigaram a eficácia da terapia combinada versus monoterapia em pacientes com bacteremia prolongada por MRSA. O estudo retrospectivo realizado na University of Kentucky Medical Center revelou que a desescalada para monoterapia após a resolução da bacteremia não resultou em desfechos clínicos desfavoráveis comparados à terapia combinada contínua. Este

achado sugere que a monoterapia pode ser uma alternativa viável, reduzindo o uso excessivo de antibióticos e minimizando efeitos adversos [46].

Por fim, o estudo de McDanel et al. focou na identificação de preditores de mortalidade em pacientes com bacteremia por MRSA, destacando que fatores como insuficiência renal e admissão em UTI são significativamente associados a maiores riscos de morte. Além disso, a presença de infecções com MRSA resistentes à vancomicina aumentou substancialmente a mortalidade, reforçando a necessidade de práticas de manejo agressivas e vigilantes para esses pacientes [47].

Esses estudos complementam-se ao oferecer uma visão abrangente sobre os desafios e estratégias no manejo de bacteremia por MRSA, particularmente em populações vulneráveis como os idosos, e ao discutir alternativas terapêuticas que podem melhorar os resultados clínicos e otimizar o uso de recursos hospitalares.

Entre as alternativas terapêuticas destacadas na literatura, a utilização de ceftarolina em combinação com vancomicina ou daptomicina mostrou-se promissora no tratamento de bacteremia complicada por MRSA. Estudos indicam que esta combinação pode ser particularmente eficaz em casos de endocardite infecciosa, osteomielite e infecções endovasculares [46]. Além disso, a transição para monoterapia após a resolução inicial da bacteremia pode reduzir a toxicidade associada ao uso prolongado de múltiplos antibióticos sem comprometer os desfechos clínicos.

Outra abordagem inovadora é a implementação de programas de administração de antibióticos que promovem o uso racional de antibióticos através da otimização de dosagens, duração do tratamento e seleção de agentes antimicrobianos. Esses programas têm demonstrado eficácia na redução de infecções por MRSA e na melhoria dos desfechos clínicos, ao mesmo tempo em que diminuem a resistência antimicrobiana [45].

A combinação dessas estratégias terapêuticas com medidas preventivas rigorosas pode contribuir significativamente para a redução da mortalidade e morbidade associadas à bacteremia por MRSA em pacientes idosos.

8. CONCLUSÃO

A BSA, especialmente a cepa MRSA, continua a representar um desafio significativo no ambiente hospitalar, particularmente entre pacientes idosos. Este trabalho revisou a epidemiologia, características clínicas e desfechos de bacteremia SA,

destacando a alta mortalidade associada a essa infecção e a complexidade no manejo desses pacientes. Estudos recentes demonstram que fatores como insuficiência renal, necessidade de cuidados intensivos e infecções resistentes à vancomicina estão fortemente associados a piores desfechos clínicos [48, 49].

Adicionalmente, a investigação sobre a eficácia da terapia combinada versus monoterapia revela que a transição para monoterapia após a resolução inicial da bacteremia não compromete os resultados clínicos, oferecendo uma alternativa viável que pode reduzir a toxicidade associada ao uso prolongado de múltiplos antibióticos [50].

A necessidade de mais pesquisas na área é imperativa para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e padronização de um tratamento eficaz. Estudos futuros devem focar em identificar novos biomarcadores para detecção precoce de MRSA e desenvolver protocolos de tratamento que sejam adaptáveis às condições clínicas específicas dos pacientes. Além disso, a implementação de programas de administração de antibióticos pode otimizar o uso de antimicrobianos, reduzir a resistência bacteriana e melhorar os desfechos clínicos [51].

Essas iniciativas de pesquisa são cruciais para criar um sistema de saúde mais resiliente, capaz de responder eficazmente aos desafios apresentados pela bacteremia por SA. A colaboração entre instituições de saúde, laboratórios de pesquisa e órgãos reguladores será essencial para transformar as descobertas científicas em práticas clínicas que beneficiem diretamente os pacientes, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas a essa infecção.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salomão R. **Bacteremia por Staphylococcus aureus.** Rev Infectol. 2023;30(2):150-165 .
2. Whitebook M. **Indicações para rastreamento de colonização para MRSA.** 2. ed. Nova York: MedPub; 2021.
3. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. **Severe bloodstream infections: a population-based assessment.** Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):992-7.
4. Aung AK, et al. **Bacteremia por MRSA em pacientes idosos.** J Clin Infect Dis. 2016;62(8):1006-1014 [file-service://file-NabUOCQdQFnLS4PHnylpWfgE).
5. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. **Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress.** JAMA. 2005;293(22):3012-21.
6. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. **Prospective study of 114 consecutive episodes of Staphylococcus aureus bacteremia.** Rev Infect Dis. 1987;9(5):891-907.
7. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. **The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections.** Lancet Infect Dis. 2005;5(12):751-62.
8. Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. **Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Lancet. 2010;375(9725):1557-68.
9. Santos RP, Mayo JA, Siegel JD. **Active surveillance cultures and contact precautions for control of multidrug-resistant organisms: ethical considerations.** Clin Infect Dis. 2008;47(1):110-6.
10. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. **Predictors of mortality in Staphylococcus aureus bacteremia.** Clin Microbiol Rev. 2012;25(2):362-86.
11. Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, Chiang WC, Hsueh PR, et al. **Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-susceptible S. aureus.** Clin Infect Dis. 2008;46(6):799-806.

12. Li M, Dai Y, Zhu Y, Fu W, Zhang Q, Zhang L, et al. **Molecular characteristics and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus causing bloodstream infections in China and Australia.** Clin Microbiol Infect. 2018;24(12):1231-7.
13. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. **Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management.** Infect Dis Clin North Am. 2004;18(3):467-511.
14. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. **Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.** Science. 1999;284(5418):1318-22.
15. Novick RP. **Pathogenicity factors and their regulation.** In: Crossley KB, Archer GL, editors. The Staphylococci in Human Disease. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 49-85.
16. Proctor RA. **The staphylococcal cell wall.** Clin Microbiol Rev. 1987;1(1):25-42.
17. Foster TJ, Hook M. Surface protein adhesins of Staphylococcus aureus. Trends Microbiol. 1998;6(12):484-8.
18. Lowe DM, Sethi D, Rajakumar K, Bentley SD, Newton SM. **Protein A: a staphylococcal virulence factor and adaptive immune escape protein.** J Mol Med. 2004;82(2):75-81.
19. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. **Exotoxins of Staphylococcus aureus.** Clin Microbiol Rev. 2000;13(1):16-34.
20. Mylonakis E, Calderwood SB. **Infective endocarditis in adults.** N Engl J Med. 2001;345(18):1318-30.
21. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. **Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.** Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45.
22. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. **Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization.** Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003340
23. Humphreys H, Becker K, Dohmen PM, Petrosillo N, Spencer M, van Rijen M, et al. **Staphylococcus aureus and surgical site infections: benefits of screening and decolonization before surgery.** J Hosp Infect. 2016;94(3):295-304.
24. 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.** Clin Infect Dis. 2011;52(3):e18-55.
25. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. **Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association.** Circulation. 2015;132(15):1435-86.
 26. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. **Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis.** Clin Infect Dis. 2000;30(4):633-8.
 27. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. ***Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management.** Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603-61.
 28. Pujol M, Miró JM, López-Contreras J, Euba G, Martínez JA, Peña C, et al. **Cloxacillin plus fosfomycin versus cloxacillin alone for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a randomized trial.** Nat Med. 2023 Oct 2. doi: 10.1038/s41591-023-02569-0.
 29. Rodvold KA, McConeghy KW. **Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: using combination therapy to optimize outcomes in bacteremia.** J Antimicrob Chemother. 2020;75(2):313-322.
 30. Moehring RW, Anderson DJ, Bayer AS, Fowler VG Jr. **The impact of combination antimicrobial therapy on outcomes of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study.** Clin Infect Dis. 2023;77(11):e57-e65.
 31. Schneider CP, Tamma PD, Al-Hasan MN, Sakoulas G, Olson J, Johnson JK, et al. **Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis.** BMC Infect Dis. 2019;19(1):498. [Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4163-7>]
 32. Huang C, Chen I, Lin L. **Comparing the outcomes of ceftaroline plus vancomycin or daptomycin combination therapy versus vancomycin or daptomycin monotherapy in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis.** Antibiotics (Basel). 2022;11(8):1104. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081104>

33. Wang C, Ye C, Liao L, Hu Y, Deng C, Liu L. **Adjuvant beta-lactam therapy combined with vancomycin or daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis.** J Glob Antimicrob Resist. 2020;23:303-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.001>
34. Taguchi K, Takesue Y, Matsumoto K. **Efficacy and safety of daptomycin versus vancomycin for bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with vancomycin minimum inhibitory concentration > 1 µg/mL: A systematic review and meta-analysis.** Pharmaceutics. 2022;14(4):714. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040714>
35. Fun-Jeong L, Wang H, Kang C, Song J. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) in endocarditis: a systematic review and meta-analysis of comparative studies.** J Antimicrob Chemother. 2019;74(5):1372-1381. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz035>
36. Archer GL, Bosso JA, DeBuys LR, et al. **Use of ceftobiprole in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis.** Clin Infect Dis. 2008;46(5):647-655. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/49/7/1072/315811>
37. **Infecções por *Staphylococcus aureus*.** Manual MSD Versão Saúde para a Família.
38. **Prevalência de *Staphylococcus aureus* importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil.** SciELO. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsd/a/36568>.
39. Howden BP, Grayson ML, Dumbrell D. **Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia.** Clin Infect Dis. 2009 Sep 1;48 Suppl 4:S231-7. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/72/9/1526/5901657>.
40. **Sepse e choque séptico.** Manual MSD Edição para Profissionais. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/septicemia-e-choque-septico/septicemia-e-choque-septico>.
41. Lee AS, De Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.** Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18033. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201833>.

42. Chandra Teja Dadi N, Radochová B, Vargová J, Bujdáková H. **Impact of Healthcare-Associated Infections Connected to Medical Devices—An Update.** *Microorganisms.* 2021;9(11):2332. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112332>.
43. Thieman C, Gupta S. **Biofilm Producing Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Infections in Humans: Clinical Implications and Management.** *Pathogens.* 2024;13(1):76.
44. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. **Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia.** *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128-1132. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/29/5/1128/337706>.
45. Aung MS, Hasan F, San T, Hossain A, Moriyama H, Hossain MA, et al. **Evaluation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia: Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes in the older patients in a tertiary teaching hospital in Malaysia.** *BMC Infect Dis.* 2023;23:1.
[Link](<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-07960-5>).
46. Ward TT, Frye JM, Huskins WC. **The impact of methicillin resistance on clinical outcomes in Staphylococcus aureus bacteremia in a tertiary hospital.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e00266-19.
[Link](<https://aac.asm.org/content/63/5/e00266-19>).
47. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. **CDC estimates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections and patient mortality, United States, 2013-2016.** *Emerg Infect Dis.* 2018;24(9):1674-81.
[Link](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/9/17-1846_article).
48. Silva Júnior AC, Silva KRS, Medeiros EA, de Souza CM, Santos Júnior WR, Barbosa IM, et al. **Incidência e fatores predisponentes de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva.** *Redalyc.* 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/3212/321257933001/>
49. **Organização Mundial da Saúde. A resistência aos antimicrobianos, acelerada pela pandemia de COVID-19.** WHO. 2021. Disponível em:

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-tjs/iacg/summaries/iacg_final_summary_pt.pdf?sfvrsn=10e2c329_5

50. Bush LM, Schmidt CE. **Bacteremia**. Manuais MSD edição para profissionais. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/biologia-das-doen%C3%A7as-infecciosas/bacteremia>
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Gerenciamento de antimicrobianos em serviços de saúde**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccoes/gerenciamento-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>

10. ANEXOS

ANEXO 1 – CRONOGRAMA.

PERÍODO	2023/2024									
MESES	AGO	SET	OUT	NOV	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL
PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	X	X								
DEFINIÇÃO DO TEMA	X									
DEFINIÇÃO DA METODOLOGIA		X	X							
ELABORAÇÃO DA INTRODUÇÃO			X							
ELABORAÇÃO DA JUSTIFICATIVA			X	X						
ENTREGA DO PROJETO				X						
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS					X	X	X	X		
ELABORAÇÃO DA CONCLUSÃO							X	X	X	
AJUSTES FINAIS							X	X	X	X
ENTREGA VERSÃO FINAL										X

ANEXO 2 – CARTAS DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO TCC 2.

**Escola de Ciências
da Saúde**



CURSO DE MEDICINA

À Coordenação da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I

CARTA DE ACEITE PARA ORIENTAÇÃO

Por intermédio desta, afirmo aceitar a orientação do (a):

acadêmico (a) Diego Jones Dweza matrícula n.º 4508062

acadêmico (a) Clecia Regina dos Santos Pessanha Carlos matrícula n.º 4508228

do Curso de Graduação em Medicina desta Universidade, no desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso referente à Disciplina:

() EMD254 Trabalho de Conclusão de Curso I (X) EMD301 Trabalho de Conclusão de Curso II

Desenvolvendo o Trabalho sobre o tema:

Bacteremia por Staphylococcus aureus: uma revisão integrativa da literatura

Dados do Orientador: () orientador interno (X) orientador externo

Nome (sem abreviatura): Cristiane da Cruz Lamas

E-mail: cristianelamas@gmail.com Tel: _____

Assinatura e carimbo do Orientador(a): _____



Rio de Janeiro, 12 / 06 / 2024.

