

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

LÍLIAN ANDREIA FLECK REINATO

**Fatores de risco associados à colonização nasal por  
*Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids:  
um estudo caso-controle**

Ribeirão Preto - SP  
2017

**LÍLIAN ANDREIA FLECK REINATO**

**Fatores de risco associados à colonização nasal por  
*Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids:  
um estudo caso-controle**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Doenças infecciosas: problemática e estratégias de enfrentamento

Orientadora: Profa. Dra. Elucir Gir

RIBEIRÃO PRETO - SP  
2017

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

Reinato, Lílian Andreia Fleck

Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids: um estudo caso-controle

113 f. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Doenças infecciosas.

Orientadora: Gir, Elucir.

1. Infecções pelo HIV. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. 4. Infecções oportunistas relacionadas com a AIDS. 5. Resistência microbiana a medicamentos.

REINATO, Lílian Andreia Fleck

Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids: um estudo caso-controle

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_



## *Dedicatória*

Aos meus filhos **Vitor** e **Felipe**, pelos gratuitos sorrisos, abraços e amor incondicional.

Ao meu esposo, **João Guilherme**, por sonhar comigo, acreditar, incentivar e apoiar as minhas escolhas.

Aos meu pais, **Élio** e **Juraci**, por dedicarem uma vida aos seus. Pelo incentivo, amor e orgulho que demonstram por cada conquista.

## *Agradecimentos especiais*

À **Deus** pela presença em minha vida, por abençoar minhas conquistas e fortalecer minha fé a cada novo desafio.

À Profa. Dra. **Elucir Gir** agradeço a oportunidade de construirmos o conhecimento, por percorrer comigo este caminho, aprender com você foi fantástico. Obrigada por todo aprendizado, respeito, paciência e dedicação às minhas inquietações e pelo apoio e incentivo constante. Meu respeito e admiração, obrigada pela agradável convivência e pelos ensinamentos recebidos diariamente.

À minha avó Irene Orelí (*in Memoriam*) pelo exemplo de determinação, otimismo e superação, você estará eternamente presente em minha vida. À minha avó Ester Knop pela dedicação e carinho em todos os momentos.

Aos meus irmãos Kinther e Cinthya, por torcerem por mim e respeitarem minha ausência.

Aos meus sobrinhos Yasmin, Bruno, Mirela, Heloísa e João Pedro pela pureza do sorriso.

Aos meus tios Jailson, Neide, Mara, Geni, Alzira, Jair, Jurandir e aos primos Marçal, Tabata, Priscila e Gustavo, Carolina, Alessandro e Marcelo, Camila e Mayra, João Paulo, Daniel e Sarah, Maria, Edinho e Evandro, João Arthur, Bianca, Jessica e Aline, por todo carinho, respeito, e cuidado que temos uns com os outros e por festejarmos cada momento, mesmo os mais simples.

À minha querida sogra Elizabete Reinato meu respeito, admiração e carinho, agradeço pela presença e ao meu sogro João Reinato por todo carinho.

Às cunhadas Juliana Martins e Suellen Fleck e aos cunhados João Victor, Tiago e Cássio, obrigada por estarem sempre na torcida!!

À Fabiana Holler, Tia Sílvia Holler Branco e Dani Holler por estarem sempre na torcida e fazerem parte da minha história.

Às minhas amigas Fernanda Pereira e Daiana Pio, por todos os momentos que compartilhamos e todo crescimento que tivemos, meu respeito, carinho e admiração, muito obrigada. Onde quer que eu esteja, vocês estarão sempre comigo.

## *Agradecimentos*

À todas as pessoas que vivem com HIV/aids, por compartilharem seu tempo e sua história com o conhecimento.

Ao Laboratório de Microbiologia, em especial ao Prof. Dr. Roberto Martinez e Lucélia Pereira, pela atenção e acolhimento durante todo o desenvolvimento desta pesquisa.

À Dra. Miyeko Hayashida pelos ensinamentos sobre banco de dados e disponibilidade em discutir e esclarecer quaisquer dúvidas.

Ao Prof. Dr. Valdes Bollela pelas contribuições no exame de qualificação.

À todos os integrantes do NAIDST (Sílvia Canini, Renata Reis, Marli Galvão, Carolina Castro, Giselle Jesus, Bete Melo, João Paulo, Isabel) pelo aprendizado e produções.

Aos amigos que ganhei com a Pós-graduação, Letícia Lopes, Juliano Caliarí, Natália Pereira, Silmara Toffano, Maria Cristina, Rosilane Magalhães, Elaine Moura, Cassiara Boeno, Juliane Crispim, Lívia Lopes, obrigada pela convivência.

Aos amigos Márcia Goulart, Max Antunes, Chris Casoni, Rosemare Moraes, Idevânia Costa, Adrienne Santana, Jackeline Zitti, Beth Fernandes, Richarlisson que mesmo distantes se fazem presentes.

Às unidades de internação “MI” e “UETDI”, especialmente, aos enfermeiros Rosângela Bernardes, Sérgio Gomes e Edmar Porfírio e a toda Equipe de Enfermagem, pelo acolhimento, colaboração e disponibilidade.

À Divisão de Enfermagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP por apoiar e autorizar o desenvolvimento desta pesquisa.

À FAPESP pela concessão de bolsa para a realização desta pesquisa, conforme Processo nº 2013/21.868-9.

Ao CNPq pelo apoio financeiro e incentivo ao conhecimento. Processo CNPq 476480/2012-4.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.*

*(Leonardo Da Vinci)*

## RESUMO

REINATO, L. A. F. **Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids**: um estudo caso-controle. 2017. 113 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A colonização nasal por *Staphylococcus aureus* e a infecção pelo HIV representam problemas de saúde pública de preocupação mundial. O objetivo geral foi identificar os fatores de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids. Para tanto, foi realizado um estudo tipo caso-controle, com pessoas vivendo com HIV/aids internadas nas unidades especializadas na assistência às doenças infecciosas de um hospital de ensino no interior paulista. A coleta de dados ocorreu de janeiro/2013 a fevereiro/2015, por meio de entrevista individual contemplando dados sociodemográficos e clínicos, além da coleta da secreção nasal com auxílio do *swab* em meio Stuart, ambos nas primeiras 24 horas de internação. As amostras foram encaminhadas e processadas pelo Laboratório de Microbiologia da própria instituição. Os critérios de inclusão foram: ter idade acima de 18 anos, ser soropositivo ao HIV, estar internado. Nas análises estatísticas foram realizados os testes qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher, *t*-Student, Wilcoxon e Regressão Logística Univariada e Multivariada, por meio do *software* SAS®. Os dados estão apresentados em tabelas e figuras. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (Nº CAAE 38990114.5.0000.5393) e pela instituição co-participante (Nº CAAE 38990114.5.3001.5440). Participaram do estudo 240 pessoas vivendo com HIV/aids, sendo 120 Casos e 120 Controles, houve predominância do sexo masculino em 65,0% dos Casos e 55,0% dos Controles, 35,8% dos Casos estavam na faixa etária de 30 a 39 anos e 45,8% dos Controles tinham idade de 40 a 49 anos, a etnia predominante foi a branca para Casos e Controles, 74,2% e 64,2%, respectivamente. Os grupos foram homogêneos entre si em relação ao sexo, etnia e escolaridade. A média do tempo de diagnóstico foi de 9 anos para Casos e 8,8 anos para Controles. O modelo final de regressão logística evidenciou como fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids, ser da etnia branca,  $p=0,05$  (OR:1,85; IC95% 1,00 – 3,57);

ter carga viral >40 cópias/mL,  $p= 0,03$  (OR: 2,90; IC95% 1,15 – 7,30); estar com contagem de LT-CD4<sup>+</sup> <200 células/mm<sup>3</sup>  $p=0,001$  (OR: 2,71; IC95% 1,53 – 4,81); e apresentar doença oportunista  $p=0,014$  (OR: 2,09; IC95% 1,20 – 3,67). Além disso, foi evidenciado como fator de proteção para a colonização nasal pelo *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids o uso de antirretroviral  $p=0,008$  (OR: 0,45; IC95% 0,25 – 0,81). Concluímos que a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* nas pessoas vivendo com HIV/aids foi associada aos fatores: etnia, carga viral, contagem de LT-CD4<sup>+</sup>, infecção oportunista e uso de antirretroviral.

**Palavras-chave:** Infecções pelo HIV; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; Infecções Oportunistas relacionadas com a AIDS; Resistência microbiana a Medicamentos.

## ABSTRACT

REINATO, L. A. F. **Risk factors associated with nasal colonization by *Staphylococcus aureus* in people living with HIV / AIDS: a case-control study.** 2017. 113 f. Dissertation (Doctoral) –University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Ribeirão Preto, 2017.

*Staphylococcus aureus* nasal colonization and HIV infection represent public health problems of global concern. The overall objective was to identify the risk factors for nasal colonization by *Staphylococcus aureus* in people living with HIV / AIDS. Therefore, a case-control study was conducted, with people living with HIV / AIDS hospitalized at the units specialized in infectious disease care at a teaching hospital in the interior of São Paulo. Data were collected from January / 2013 to February / 2015 by means of an individual interview, including sociodemographic and clinical data, as well as the collection of nasal secretions with the aid of swab in Stuart's medium, both during the first 24 hours of hospitalization. The samples were sent and processed by the Laboratory of Microbiology of the institution itself. The inclusion criteria were: to be over 18 years of age, to be known as infected HIV, to be hospitalized. Statistical analyzes were performed using the Pearson chi-square test, Fisher's exact test, Student t-test, Wilcoxon test, and Univariate and Multivariate logistic regression using the SAS<sup>®</sup> software. The data are presented in tables and figures. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Ribeirão Preto College of Nursing (CAAE 38990114.5.0000.5393) and by the co-participating institution (CAAE 38990114.5.3001.5440). A total of 240 people living with HIV / AIDS participated in the study, of which 120 were Cases and 120 Controls; 65.0% of Cases and 55.0% of Controls were male: 35.8% of Cases were in the age group of 30 at 39 years and 45.8% of the Controls were aged from 40 to 49 years, the predominant ethnicity was white for Cases and Controls, 74.2% and 64.2%, respectively. The groups were homogeneous among themselves in relation to gender, ethnicity and schooling. The mean time of diagnosis was 9 years for Cases and 8.8 years for Controls. The final logistic regression model showed that the risk factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal colonization in people living with HIV / AIDS were white,  $p = 0.05$  (OR: 1.85, 95% CI: 1.00 - 3.57); having viral load > 40 copies / mL,  $p = 0.03$  (OR: 2.90; IC95% 1.15 – 7.30); being with LT-CD4+

<200 cells / mm<sup>3</sup> p = 0.001 (OR: 2.71; IC95% 1.53 – 4.81); and present opportunistic disease p = 0.014 (OR: 2,09; IC95% 1,20 – 3,67). In addition, it was also obtained by the final regression final model that the use of antiretroviral therapy is a protection factor of p = 0.008 (OR: 0.45; 95% CI 0.25 – 0.81) for nasal colonization by *Staphylococcus aureus*. We conclude that nasal colonization by *Staphylococcus aureus* in people living with HIV/AIDS was associated with factors: ethnicity, viral load, LT-CD4+ count, opportunistic infection, and antiretroviral use.

**Keywords:** HIV Infections; *Staphylococcus aureus*; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; AIDS-Related Opportunistic Infections; Drug Resistance, Microbial.



## RESUMEN

REINATO, L. A. F. **Los factores de riesgo asociados con la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en personas que viven con el VIH / SIDA. 2017:** un estudio caso-control. 113 h. Tesis (Doctorado) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2017.

La colonización nasal por *Staphylococcus aureus* y la infección por el VIH representan problemas de salud pública de preocupación mundial. El objetivo general de la identificación de factores de riesgo para la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en personas que viven con el VIH / SIDA. Por lo tanto, se realizó un estudio de casos y controles, con las personas que viven con el VIH / SIDA hospitalizados en unidades especializadas en la atención de las enfermedades infecciosas de un hospital universitario en Sao Paulo. La recolección de datos se llevó a cabo a partir de enero / 2013 a febrero / 2015 a través de entrevistas individuales que cubren los datos sociodemográficos y clínicos, así como la recolección de secreciones nasales con la ayuda de hisopo en medio Stuart, tanto en las primeras 24 horas de hospitalización. Las muestras fueron enviadas y procesadas por la propia entidad Laboratorio de Microbiología. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, se sabe que el VIH, siendo hospitalizados. Los análisis estadísticos se realizaron mediante pruebas de Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher, t de Student, Wilcoxon y de regresión logística univariante y multivariante mediante el software SAS. Los datos se presentan en tablas y figuras. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ribeirão Preto de Enfermería (CAAE En 38990114.5.0000.5393) y la institución co-participante (CAAE En 38990114.5.3001.5440). El estudio incluyó a 240 personas que viven con el VIH / SIDA, con 120 casos y 120 controles, hubo un predominio de los varones en 65.0% de los casos y 55,0% de los controles, 35,8% de los casos fueron de 30 años y 45.8 a 39% de los controles fueron de 40 a 49 años, el grupo étnico predominante era blanco para los casos y controles, 74,2% y 64,2%, respectivamente. Los grupos fueron homogéneos entre sí en relación con el género, el origen étnico y la educación. El tiempo medio de diagnóstico fue de 9 años a 8,8 años para los casos y controles. El modelo de regresión logística final mostró factores de riesgo asociados con la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en las personas que

viven con el VIH / SIDA, ser de los caucásicos,  $p = 0,05$  (OR: 1,85; 95% CI 1,00 - 3,57); tener carga viral  $> 40$  copias / ml,  $p = 0,03$  (OR: 2,90; IC del 95% 1,15 a 7,30); estar con LT-CD4 + recuento de  $< 200$  células / mm<sup>3</sup>,  $p = 0,001$  (OR: 2,71; IC del 95% 1,53 a 4,81); y presente enfermedad oportunista  $p = 0,014$ ; (OR: 2,09; IC del 95% 1,20 a 3,67). Además, también se obtuvo por el final de la regresión final para estar en la terapia antirretroviral es protectora factor de  $p = 0,008$  (OR: 0,45; IC del 95%: 0,25 a 0,81) para la colonización nasal por *Staphylococcus aureus*. Llegamos a la conclusión de que la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en personas que viven con el VIH / SIDA se ha atribuido a factores: el origen étnico, la carga viral, recuento de LT-CD4, infecciones oportunistas y el uso de antirretrovirales.

**Descriptores:** Infecciones por VIH; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina; Infecciones Oportunistas Relacionadas con el SIDA; Farmacorresistencia Microbiana.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> –	Pessoas vivendo com HIV (todas as idades) de 1990-2014 .....	26
<b>Figura 2</b> –	Halo de inibição do crescimento do <i>Staphylococcus</i> .....	32
<b>Figura 3</b> –	Disseminação global do MRSA, destacando o primeiro registro da bactéria nos diferentes continentes .....	33
<b>Figura 4</b> –	Prevalência mundial do MRSA adquirido no hospital .....	35
<b>Figura 5</b> –	Trajetória do <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à antibióticos .....	39
<b>Figura 6</b> –	Diagrama de seleção das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) internadas nas unidades especializadas em HIV/aids. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	62
<b>Figura 7</b> –	Carga viral por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	76
<b>Figura 8</b> –	Contagem de LT-CD4 <sup>+</sup> de acordo com o grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	77

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1 –</b>	Classificação clínica para o estadiamento da infecção pelo HIV .....	46
-------------------	--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 –</b>	Distribuição das PVHA segundo as variáveis sociodemográficas, sexo, idade, etnia e escolaridade dos Casos (n=120) e Controles (n=120). Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	64
<b>Tabela 2 –</b>	Caracterização dos Casos (n=120) e Controles (n=120) segundo hábitos ou características de saúde bucal. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	65
<b>Tabela 3 –</b>	Caracterização dos Casos (n=120) e Controles (n=120) segundo o comportamento sexual referido. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	66
<b>Tabela 4 –</b>	Caracterização dos Casos e Controles segundo variáveis clínicas. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	67
<b>Tabela 5 –</b>	Caracterização dos Casos (n=81) e Controles (n=77), de acordo com o uso de antimicrobianos e a classe pertencente. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	68
<b>Tabela 6 –</b>	Caracterização dos Casos (n=62) e Controles (n=84), de acordo com o uso de antirretrovirais e a respectiva classe do medicamento. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	69
<b>Tabela 7 –</b>	Caracterização do perfil de resistência e sensibilidade dos <i>Staphylococcus aureus</i> aos antibióticos testados. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015.....	70
<b>Tabela 8 –</b>	Idade por grupo e o respectivo resultado do teste <i>t</i> -Student para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	70
<b>Tabela 9 –</b>	Distribuição dos participantes em relação ao sexo, etnia e escolaridade entre os grupos Caso (n=120) e Controle (n=120) e os respectivos resultados do teste qui-quadrado. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	71
<b>Tabela 10 –</b>	Regressão Logística Univariada com as variáveis de interesse testadas para presença/ausência de colonização por <i>Staphylococcus aureus</i> . Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	73
<b>Tabela 11 –</b>	Regressão Logística Univariada e Multivariada com as variáveis testadas para a presença/ausência de colonização por <i>Staphylococcus aureus</i> . Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	74

<b>Tabela 12</b> – Carga viral por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	76
<b>Tabela 13</b> – Contagem de LT-CD4 <sup>+</sup> por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015 .....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CA-MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina adquirido na comunidade
<b>CCIH</b>	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CLSI</b>	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EERP</b>	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
<b>FAPESP</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<b>GP</b>	Gram positivo
<b>HA-MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina adquirido no ambiente hospitalar
<b>HAART</b>	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HCFMRP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IP</b>	Inibidores de Protease
<b>IPCSL</b>	Infecção Primária da Corrente Sanguínea confirmada laboratorialmente
<b>ITRN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos
<b>ITRNN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa não análogos de nucleosídeos
<b>LA-MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina adquirido no ambiente rural
<b>LT-CD4<sup>+</sup></b>	Linfócitos T-CD4 <sup>+</sup>
<b>MI</b>	Unidade de Moléstias Infecciosas
<b>MIC</b>	Concentração inibitória mínima
<b>MRSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
<b>MSSA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
<b>MLST</b>	<i>Multilocus sequence typing</i>
<b>NAIDST</b>	Núcleo de AIDS e Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PBPs</b>	Proteínas ligadoras de penicilina
<b>PFGE</b>	<i>Pulsed Field Gel Electrophoresis</i>
<b>PVL</b>	<i>Panton-Valentine Leucocidina</i>
<b>PVHA</b>	Pessoa vivendo com HIV/Aids

<b>RP</b>	Razão de Prevalência
<b>SCCmec</b>	<i>Staphylococcal cassette chromosome mec</i>
<b>SCOPE</b>	Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance
<b>SENTRY</b>	Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana
<b>SMX-TMP</b>	Sulfametoxazol-Trimetoprim
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UETDI</b>	Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas
<b>UNAIDS</b>	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>Cél/mm<sup>3</sup></b>	Células por milímetro cúbico
<b>mg/dL</b>	Miligramma por decilitro
<b><i>p</i></b>	Valor de <i>p</i>
<b>%</b>	Porcentagem
<b>μL</b>	Microlitro

## SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**RESUMEN**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE SÍMBOLOS**

### **1 INTRODUÇÃO**

1.1 Construção do Objeto de estudo ..... 24

### **2 HIPÓTESES**

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

3.1 *Staphylococcus aureus* – aspectos históricos, epidemiológicos e laboratoriais. 32

3.1.1 Resistência microbiana ..... 38

3.2 HIV/aids – aspectos históricos, epidemiológicos e diagnóstico ..... 45

### **4 OBJETIVOS**

4.1 Objetivo geral ..... 49

4.2 Objetivos específicos ..... 49

### **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

5.1 Delineamento do estudo ..... 51

5.2 Local do estudo ..... 51

5.3 População e amostra ..... 52

5.3.1 Definição e seleção de Casos e Controles ..... 53

5.3.2 Definição das variáveis do estudo ..... 53

5.4 Tamanho da amostra ..... 54

5.5 Coleta de dados ..... 55

5.6 Aspectos éticos ..... 55

5.7 Seleção e Treinamento dos auxiliares de Pesquisa ..... 56

5.8 Estudo piloto ..... 56

5.9 Procedimentos laboratoriais .....	57
5.10 Organização e análise dos dados .....	57
<b>6 RESULTADOS</b>	
6.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde .....	61
6.2 Fatores associados à colonização nasal .....	70
<b>7 DISCUSSÃO</b>	
7.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde .....	79
7.2 Fatores associados à colonização nasal .....	83
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	86
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	89
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	91
<b>GLOSSÁRIO</b> .....	106
<b>APÊNDICES</b> .....	108
<b>ANEXOS</b> .....	112

## *1. Introdução*

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Construção do objeto de estudo

A preocupação mundial com a ocorrência de infecções ocasionadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos é uma realidade atual, pois muitos são os fatores contribuintes para o aumento da morbidade e mortalidade em diferentes grupos.

Dentre os microrganismos causadores de problemas de saúde encontra-se o *Staphylococcus aureus*, que é uma bactéria gram-positiva, identificada no ambiente hospitalar, comunitário e mais recentemente em áreas rurais com riscos para contaminação humana, o que sinaliza a necessidade de monitoramento desse microrganismo (GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2011; PATERSON; HARRISON; HOLMES, 2014).

Comumente está associada às infecções relacionadas à saúde como, pneumonia e infecção da corrente sanguínea, infecções de pele, tecidos e partes moles, endocardite e síndrome do choque séptico (KLEIN, 2007; VYAZ et al., 2013; WOOTEN; WINSTON, 2013; QI et al., 2016;).

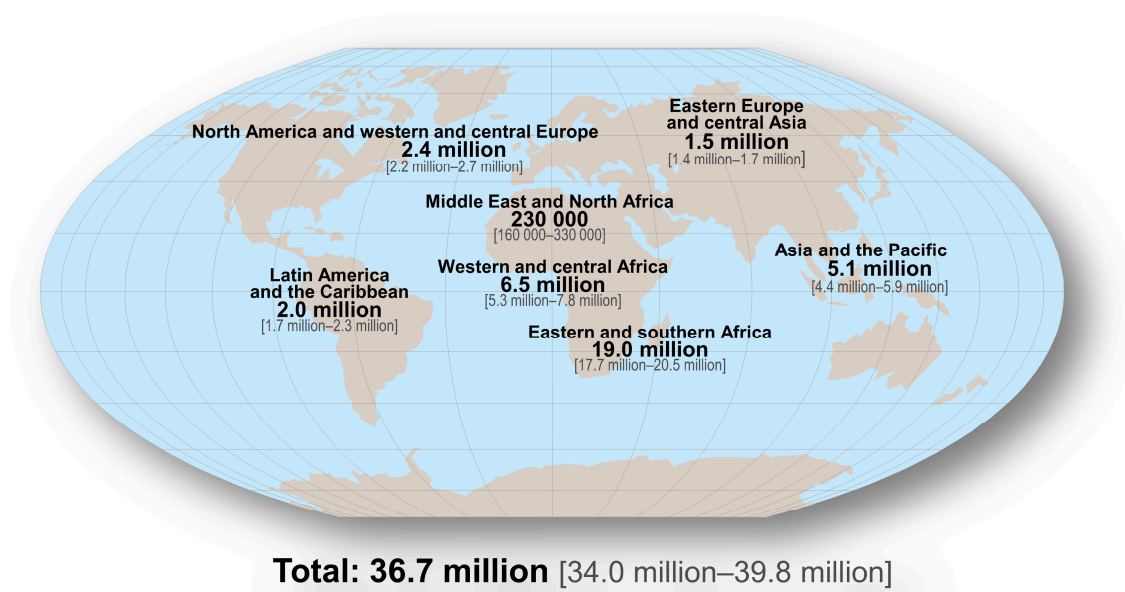
A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos é observada desde a introdução destes fármacos para uso clínico e aponta para uma tendência crescente do padrão de resistência do *Staphylococcus aureus* no mundo todo, principalmente à meticilina, como sinalizam os dados do SENTRY, um programa de vigilância antimicrobiana multicêntrico que monitorou infecções adquiridas no hospital e na comunidade (PFALLER et al., 1998; SADER et al., 2001; BIEDENBACH; MOET; JONES, 2004; SADER et al., 2004; MOET et al., 2007).

O *Staphylococcus aureus* tem causado aumento da morbidade e mortalidade entre pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), nos Estados Unidos as infecções pelo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) apresentam alta taxa de incidência entre as PVHA (12,3/1000 pessoas/ano) quando comparados com a população em geral (1-2/1000 pessoas/ano) (CRUM-CIANFLONE; WEEKES; BAVARO, 2009).

A infecção pelo HIV é relatada como fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à meticilina, além da ocorrência de doença estafilocócica (HIDRON, 2005; RUFFING, 2017).

Até Junho de 2016 o número total de pessoas vivendo com HIV era 36,7 milhões: dentre estes, 34,9 milhões eram adultos, com 17,8 milhões de mulheres, estimativa de 1,9 milhões de novas infecções por HIV em adultos, sendo de 1,0 milhão o número total de mortes relacionadas a aids em 2015 (UNAIDS, 2016).

Figura 1 – Pessoas vivendo com HIV (todas as idades) de 1990-2014



Fonte: UNAIDS (2016).

No Brasil em 2015 haviam 830.000 [610.000 – 1.100.000] pessoas vivendo com HIV com estimativa da ocorrência de 44.000 novas infecções pelo HIV, e 15.000 mortes/ano relacionadas à Aids (UNAIDS, 2016).

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) aliada a medidas de redução da transmissibilidade do HIV, como a melhora do acesso aos serviços de saúde e o aumento da cobertura antirretroviral com o novo protocolo de início da TARV mais precoce, contribuíram para essa realidade.

A melhora da condição imunológica das PVHA acontece por meio de um acompanhamento sistemático da infecção pelo HIV, e caso, ocorra falha nessa trajetória, o estado imunológico ficará suscetível à aquisição de patógenos presentes na comunidade ou ambiente hospitalar.

Levantamento realizado no norte da Califórnia, entre os anos de 1995 e 2010, aponta que a partir do ano de 2000 observou-se tendência ao aumento das taxas de infecção por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV, com uma

incidência de 11,0% quando comparados aos 1,4% dos participantes sem a presença do HIV (DELORENZE et al., 2013).

Jaliff et al., (2014) relataram que os indivíduos com infecção pelo HIV e história de bacteremia por *Staphylococcus aureus* apresentaram maiores taxas de mortalidade e de reinfecção em comparação as pessoas sem HIV.

Pesquisa desenvolvida na África Subsaariana identificou que a colonização por *Staphylococcus aureus* está associada com o HIV positivo, e apresentou taxa de 36,9% entre as pessoas com HIV, sendo 25,5% nasal e 11,4% faríngea (KRAEF, et al., 2015).

No Brasil, estudo observou que pacientes com HIV apresentaram alta taxa (40,0%) de colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, tendo como característica comum a colonização persistente com mesmo perfil genômico, sugerindo que pessoas com HIV podem estar em risco aumentado de colonização persistente (PADOVEZE, 2011).

No interior paulista foi identificado prevalência de 27,2% de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* entre pessoas vivendo com HIV/aids internadas em unidades especializadas em doenças infecciosas (REINATO et al., 2013).

Apesar de existir investigação sobre a prevalência e prevenção de *Staphylococcus aureus* e MRSA para algumas populações vulneráveis (como profissionais da saúde, atletas, pessoas em situação prisional, dentre outras), o mapeamento para estado de carreador para esse patógeno em PVHA é limitado.

Na realização do Mestrado (REINATO, 2012), foi desenvolvido um estudo descritivo que identificou a prevalência de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* de 27,2% em indivíduos com HIV/aids internados em um hospital escola, o que é considerado percentual relevante, dada a população de estudo.

As leituras realizadas no decorrer do mestrado, a participação em reuniões científicas do Núcleo de AIDS e Doenças Sexualmente Transmissíveis (NAIDST) e a aproximação com a temática HIV e microrganismos patogênicos, provocaram diversos questionamentos, e o principal deles gerou a presente investigação, que buscou responder:

“Quais são os fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids?”

Conhecer o estado de colonização nasal das PVHA por *Staphylococcus aureus* contribuirá para elaborar propostas de prevenção e controle, com medidas

que visem à higiene pessoal e a participação do indivíduo no cuidado à sua saúde.

Além disso, identificar os fatores de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids, permitirá propor estratégias de prevenção e controle da disseminação deste microrganismo no ambiente hospitalar e comunitário, além de favorecer intervenções precoces na expectativa de minimizar a ocorrência de morbidade e mortalidade.

Para as Unidades de Internação, a contribuição visa possibilitar a implementação de medidas de controle para erradicar o MRSA, como, a higienização das mãos, a limpeza e desinfecção do ambiente, a identificação dos profissionais de saúde que apresentem colonização nasal para o *Staphylococcus aureus* para que procedam a adequada descolonização e o rastreamento precoce das pessoas com HIV que apresentem os fatores de risco.



---

## *2. Hipóteses*

Para investigar os fatores associados, as seguintes hipóteses foram elaboradas e testadas:

- Contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> em pessoas vivendo com HIV/aids é fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Carga viral detectável em pessoas vivendo com HIV/aids é fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Internação hospitalar nos últimos seis meses por pessoas vivendo com HIV/aids é fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Exposição/uso prévio de antimicrobiano por pessoas vivendo com HIV/aids predispõe o risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Uso de Sulfametoxazol/Trimetoprim por pessoas vivendo com HIV/aids é fator de proteção contra colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Presença de infecções oportunistas relacionadas com a aids é fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*;
- Uso de antiretroviral por pessoas vivendo com HIV/aids associa-se ao menor o risco de colonização nasal por *Staphylococcus aureus*.

### *3. Revisão da Literatura*

---

### 3.1 *Staphylococcus aureus* – aspectos históricos, epidemiológicos e laboratoriais

A primeira identificação do *Staphylococcus aureus* foi em 1880, pelo cirurgião escocês Sir Alexander Ogston, em pus de abscesso cirúrgico, e foi definido como "esferas individuais em massas parecidas com cacho de uvas", denominado "Staphylé" (OGSTON, 1882; OGSTON; WHITE, 1984).

A identificação de suas variações foram feitas em 1884, com o isolamento de duas variedades pigmentadas em cultura pura, e forneceu a primeira descrição taxonômica do novo gênero, dividindo-a em uma espécie "dourada" (*Staphylococcus pyogenes aureus*) e uma espécie "branca" (*Staphylococcus pyogenes albus*) atualmente *Staphylococcus epidermidis* (ROSENBAACH, 1884).

Relatos de infecções associadas ao *Staphylococcus aureus* aconteceram desde a sua identificação, principalmente os quadros de bacteremia e sepse com conseqüente óbito (SKINNER; KEEFER, 1941; BARBER, 1948a).

O tratamento promissor aconteceu com a descoberta da penicilina por Fleming em 1929 (Figura 2), sendo introduzida como fármaco para fins terapêuticos por volta de 1940, por Chain e Florey, e foi vista como alternativa para tratamento das infecções estafilocócicas e demais bactérias, porém, pouco tempo depois os relatos de resistência ao medicamento foram descritos (FLEMING, 1929; CHAIN et al., 1940; ABRAHAM; CHAIN, 1940; BARBER, 1948b; FORBES, 1949).

Figura 2 – Halo de inibição do crescimento do *Staphylococcus*

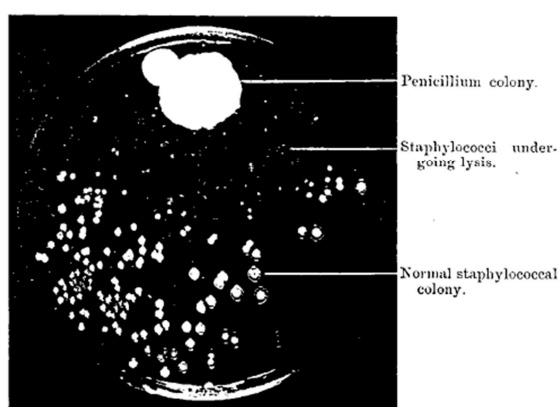


FIG. 1.—Photograph of a culture-plate showing the dissolution of staphylococcal colonies in the neighbourhood of a penicillium colony.

Fonte: Fleming (1929).

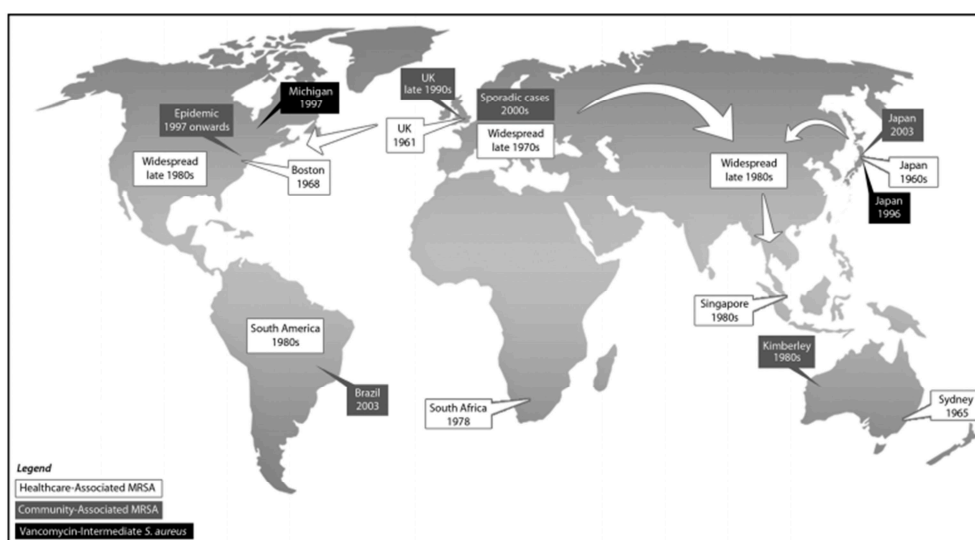
Em 1959 uma nova penicilina sintética (BRL1241) foi disponibilizada e registrada com o nome “*Celbenin*”, e tida como um fármaco promissor contra o estafilococos resistente à penicilina usada até o momento (STEWART; HARRISON; HOLT, 1960; DOUTHWAITE; TRAFFORD, 1960; THOMPSON; WHITBY; HARDING, 1960a; THOMPSON; HARDING; SIMON, 1960b).

Entretanto, pouco tempo após o início do uso da metilina (“*Celbenin*”), os relatos sobre a resistência do *Staphylococcus aureus* a este fármaco são observados e publicados (JEVONS, 1961; BARBER, 1961; CETIN; ANG, 1962; PARKER, 1964).

Outros fármacos foram descobertos e propostos para tratar infecções relacionadas ao *Staphylococcus*, contudo a resistência era rapidamente observada, como as descritas pela eritromicina e novobiocina (MACCABE; GOULD; FORFAR, 1961; SUTHERLAND; CROYDON; ROLINSON, 1972).

Esse comportamento de resistência e a disseminação de novas cepas, aconteceram de forma gradativa e global, registrada nos diferentes continentes, como sintetizado por Molton et al. (2013) (Figura 3).

Figura 3 – Disseminação global do MRSA, destacando o primeiro registo da bactéria nos diferentes continentes



**Figure 2.** Global dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). This map indicates the countries in each continent providing the earliest reports of healthcare-associated MRSA, community-associated MRSA, and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. The white arrows indicate the early movements of healthcare-associated MRSA around the world. Poor surveillance is highlighted by the lack of data for some regions. Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; UK, United Kingdom.

Fonte: Molton et al. (2013)

O *Staphylococcus aureus* é um patógeno que age como comensal e tem afinidade por áreas específicas do corpo humano, preferencialmente as narinas, porém pode ser encontrado nas axilas, virilha e pescoço, além de sobreviver por décadas em fômites (ALLISON; HOBBS, 1947; MILLER; DIEP, 2008; KOENIG et al., 2016).

Essa capacidade de sobrevivência em objetos inanimados confere ao patógeno a facilidade de se disseminar entre os seres humanos, seja por contato direto com profissionais da saúde, e mais recentemente com trabalhadores pecuários ou de forma indireta pelo ambiente contaminado (KLUYTMANS; STRUELENS, 2009).

Desde a década de 40 há registros na literatura científica de que o ser humano seja carreador de cepas estafilocócicas resistentes em diferentes partes do corpo, sendo o nariz um dos principais sítios envolvidos (MARTIN; WHITEHEAD, 1949; ALISSON; HOBBS, 1947; HARE; THOMAS, 1956; WILLIAMS, 1963).

Relatos reforçam que a colonização acontece preferencialmente na narina anterior, tido como reservatório primário em pessoas colonizadas, representando a área de maior consistência para isolar este microrganismo (KLUYTMANS; BELKUM; VERBRUGH, 1997; WENZEL et al., 1998).

Estima-se que de 25 a 35% das pessoas saudáveis são carreadoras de *Staphylococcus aureus* na pele ou membrana mucosa (WERTHEIM et al., 2005).

É sabido que as infecções por MRSA geralmente são precedidas pela colonização nasal, podendo ser identificadas no ato da admissão ou adquiridas durante a hospitalização (COREA; SILVA; PERERA, 2003).

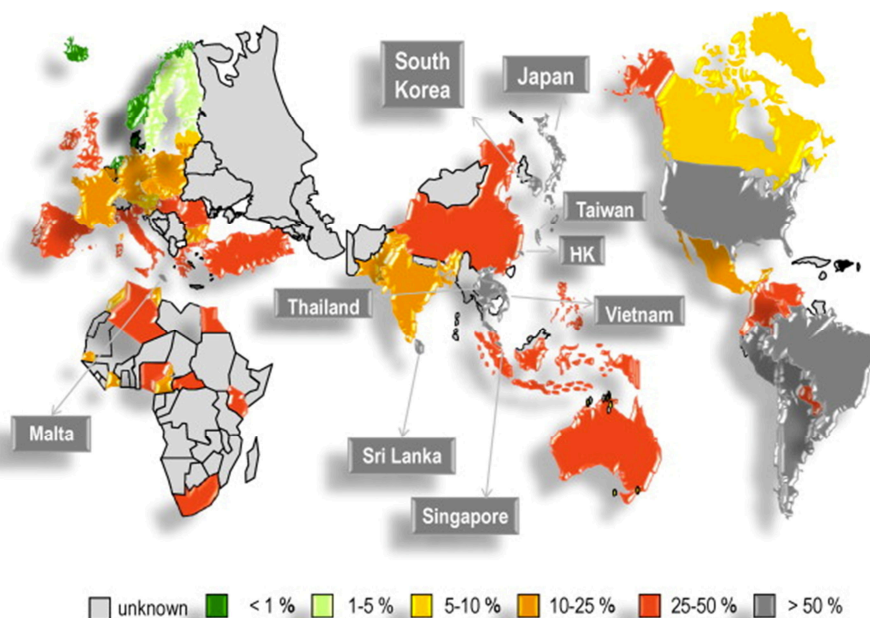
Por ser um agente patogênico adaptável, é capaz de viver livremente no ambiente inanimado e se disseminar de pessoa para pessoa. Quando esta for colonizada, o *Staphylococcus aureus* se abriga em compartimento intracelular e induz várias formas de doenças humanas. Além disso, podem formar biofilmes em qualquer um dos seus diferentes estados de existência (STEFANI; GOGLIO, 2010).

Estudo aponta o MRSA como um microrganismo altamente prevalente em hospitais do mundo todo, sendo as maiores taxas (>50%) relatadas na América do Norte e do Sul, Ásia e Malta e as taxas intermediárias (25-50%) reportadas na China, Austrália, África e alguns países da Europa (STEFANI et. al., 2012).

A prevalência mundial do MRSA foi ilustrada por Stefani et. al., (2012),

destaca-se que o Brasil foi um dos países que apresentou alta prevalência deste patógeno (>50%) (Figura 4).

Figura 4 – Prevalência mundial do *Staphylococcus aureus* metilina resistente adquirido no hospital. HK, Hong Kong



Fonte: Stefani et al., (2012).

Uma justificativa plausível para a abrangente disseminação e a elevada prevalência do *Staphylococcus aureus* e suas cepas resistentes, pode estar relacionada à mobilidade e deslocamento das pessoas por diferentes regiões além do perfil de sobrevivência deste patógeno.

O MRSA foi a causa mais comum de infecções cutâneas e de partes moles entre os pacientes dos serviços de emergência em 11 cidades americanas (MORAN et al., 2006).

Avaliação feita com seis pacientes da oncologia, observou que cinco deles apresentaram colonização nasal por MRSA além da presença em materiais provenientes de: urina, cultura de garganta e culturas de feridas, todas as cepas foram resistentes à levofloxacino e cinco à eritromicina (GARCÍA-LOZANO et al., 2016).

O estudo *Brazilian Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance* (BrSCOPE) avaliou dados das infecções da corrente sanguínea de 16 hospitais, e identificaram que 95% das infecções envolvia um microrganismo, e em

14% deles *Staphylococcus aureus* esteve presente, com 43,7% MRSA (MARRA, 2011).

Outro monitoramento brasileiro, sobre a resistência microbiana apontou que em 2015 o *Staphylococcus aureus* foi o terceiro microrganismo mais identificado como agente etiológico, presente em 13,2% das infecções da corrente sanguínea com confirmação laboratorial (IPCSL), representando no Sudeste 13,8% dessas infecções em pacientes hospitalizados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (ANVISA, 2016a).

Em pessoas vivendo com HIV, o *Staphylococcus aureus* foi a bactéria isolada em 36,8% das amostras provenientes de hemoculturas e identificadas como da espécie estafilocócica (ADESIDA et al., 2017).

Estudo anterior relata que os indivíduos com HIV/aids colonizados por microrganismos patogênicos apresentam maior risco de morbidade e mortalidade, principalmente quando relacionado ao *Staphylococcus aureus* (CHACKO; KURUVILA; BHAT, 2009).

Dados diferentes foi observado nos Estados Unidos, havendo diminuição da prevalência de colonização por *Staphylococcus aureus* de 32,4% em 2001-2002 para 28,6% em 2003-2004 ( $p < 0,01$ ), porém, as taxas de MRSA saltaram de 0,8% para 1,5% ( $p < 0,05$ ) (GORWITZ et al., 2008).

Mesmo estudo também identificou que um total de 19,7% (IC95% 12,4 - 28,8) das pessoas colonizadas por MRSA carregavam um tipo associado com comunidade (GORWITZ et al., 2008).

Cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) foi observada em região extranasal, as cepas USA300 foram isoladas em 94,0% dos participantes de um estudo, sendo identificado em região periretal (66,0%), narina anterior (63,0%) inguinal (62,0%) e em ambas, inguinal e periretal em 51,0% dos casos (POPOVICH et al., 2014).

Diferentes cepas foram registradas na última década, bem como, a similaridade entre elas, segundo registros de um estudo com isolados de MRSA provenientes de humanos e animais em diferentes regiões da Europa identificando um homólogo *mecA* em bovinos e humanos, o *mecA*<sub>LGA251</sub>, posteriormente denominado *mecC* (GARCÍA-ALVAREZ et al., 2011; ITO et al., 2012).

Outro complexo clonal do MRSA, o ST398 pode causar infecções em pessoas, sendo o contato animal, apontado como fator de risco importante, mesmo



que não seja ocupacional, sugerindo que gado e suíno representem um reservatório de MRSA-ST398 (GARCÍA-ALVAREZ et al., 2011; BILDORFF et al., 2012; CONCEIÇÃO; DE LENCASTRE; AIRES-DE-SOUSA, 2017).

Pesquisadores sugerem que o MRSA CC398 ainda seja majoritariamente disseminado via contato direto com o gado. No entanto, uma proporção substancial de pacientes parece adquirir MRSA CC398 por outras vias (GRØNTVEDT et al., 2016; WALTER et al., 2017; van ALLEN et al., 2017).

Ao longo de décadas de estudo do comportamento e disseminação do *Staphylococcus aureus* e sua capacidade de transformação, vários métodos de isolamento e identificação foram desenvolvidos e muitos ainda são utilizados para detecção deste microrganismo.

O diagnóstico microbiológico do *Staphylococcus aureus* abrange o isolamento da bactéria, a caracterização fenotípica (com emprego de testes bioquímicos) e genotípica por meio da “detecção de sequências genéticas específicas” por sondas genéticas ou Reação da Polimerase em cadeia (PCR) e complementado com uso da biologia molecular (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015, p. 54).

Na etapa de isolamento e identificação do patógeno, a coloração de Gram é muito utilizada, pois permite separar as bactérias em dois grupos, as bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* e as Gram-negativas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010).

A tipagem fenotípica inclui a aplicação de testes bioquímicos, padrão de suscetibilidade aos antibióticos e produção de toxinas, para tanto, podem ser realizadas provas de catalase, coagulase, DNase e teste do manitol (LEONARD; MARKEY, 2008; WINN, 2010; MANDELL; DOUGLAS; BENNETT'S, 2015).

Métodos de tipagem molecular também contribuem para o isolamento e identificação genotípica das cepas, e os mais utilizados são: *Staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec), *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE), *Multilocus Sequence Typing* (MLST) e tipagem de *spa* (LEONARD; MARKEY, 2008).

O teste PFGE é empregado para “analisar fragmentos de DNA cromossomiais digeridos, com alto peso molecular” (> 40kb) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015, p. 121).

Trata-se de um método de genotipagem eficaz amplamente utilizado, pode ser aplicado em estudos epidemiológicos e de diferenças genéticas entre cepas, além de acompanhamento de surtos e condições epidêmicas de doenças

contagiosas bacterianas, rastreio de cepas sensíveis e multirresistentes aos antibióticos, além da análise de correlação, em bactérias isoladas de pacientes e ambiente (MIAO, 2017).

O MRSA produz a proteína ligadora de penicilina (PBP2a), conferindo resistência aos antibióticos betalactâmicos, por sua vez o gene que codifica esta proteína é transportado por um elemento genético móvel, o SCC $mec$  (havendo onze tipos diferentes identificados até o momento (SHORE et al., 2011; GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2011; PETERSDORF et al., 2015)).

A Coagulase (*coa*) produzida pela maioria dos *Staphylococcus aureus* patogênicos, é um fator de virulência crucial e um indicador vital na detecção desta bactéria, onde o plasma coagula e protege o patógeno do ataque do sistema imunológico (MIAO, 2017).

Por meio da combinação da tipagem do fenótipo com a eletroforese da proteína, o MLST analisa as relações filogenéticas entre linhagens e posteriormente descreve as diferenças genéticas. Geralmente é aplicado em sequenciamento diplococos, pneumonia por estreptococo e *Staphylococcus aureus* (MAIDEN, 1998; MIAO, 2017).

Pacientes colonizados por MRSA comumente são reservatórios para autoinfecção e transmissão do microrganismos, desta forma, os ensaios moleculares contribuem para isolar e identificar precocemente os portadores, podendo contribuir para a eliminação do transporte e redução da transmissão (DAS; SHIBID; VERNON, 2017).

### **3.1.1 Resistência microbiana**

Há altas proporções de resistência aos antibióticos em bactérias causadoras de infecções (como por exemplo, infecções do trato urinário, pneumonia, infecções da corrente sanguínea) em todas as regiões do mundo. Elevado percentual de infecções relacionadas à assistência à saúde tem como causa bactérias resistentes, como o MRSA ou bactérias Gram-negativas multirresistentes (WHO, 2014).

A produção da enzima penicilinase pelo *Staphylococcus aureus* foi observada e atribuída à aquisição de resistência logo após o início do uso da penicilina, apresentando-se naturalmente resistente e virulento e tal enzima destrói a penicilina (ABRAHAM; CHAIN; 1940; KIRBY, 1944; BMJ, 1947).

A resistência à metilicina deriva principalmente da aquisição do gene *mecA*, que codifica uma proteína de ligação à penicilina modificada (PBP2a) com baixa afinidade para  $\beta$ -lactâmicos (PINHO et al., 2001; MONECKE et al., 2011).

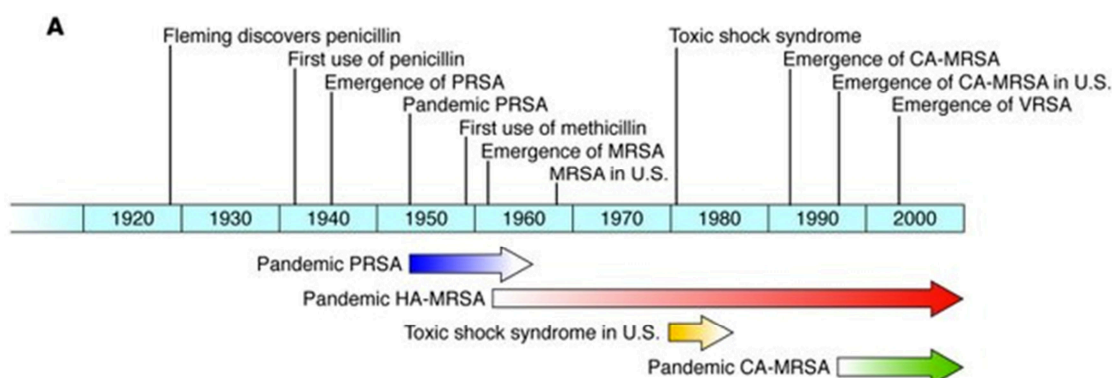
MRSA é o termo utilizado como referência ao estafilococos que apresenta resistência à oxacilina, cefalosporinas, imipenem e aminoglicosídeos (BRASIL, 2007).

A trajetória histórica percorrida pelo *Staphylococcus aureus* e o desenvolvimento de sua resistência aos antibióticos estão ilustrados na Figura 5. Desde a descoberta da penicilina em 1928, o seu primeiro uso em 1941, com posterior identificação de resistência em meados da mesma década e a pandemia do *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina, até o uso da metilicina no início de 1960 e a subsequente resistência emergente e disseminação do MRSA (DeLEO; CHAMBERS, 2009).

A partir da primeira descrição em 1961, a disseminação do MRSA em hospitais e comunidade é crescente, e representa um grande desafio aos serviços de saúde e aos órgãos controladores das doenças infecciosas (JEVONS, 1961; GARCÍA-ALVAREZ et al., 2011).

Figura 5 – Trajetória do *Staphylococcus aureus* resistente à antibióticos.

(A) Indicador do ano em que cada evento ocorreu ou foi documentado. As setas indicam o tempo aproximado para cada pandemia / epidemia



Fonte: DeLeo; Chambers (2009).

O número de mortes ocorridas nos Estados Unidos em 2005 em decorrência

de infecções invasivas por MRSA foi superior as associadas ao HIV/aids (KLEVENS et al., 2007).

Atualmente, o MRSA é considerado como pandemia mundial, com disseminação de clones de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquirido no hospital (HA-MRSA) a partir de 1960, os clones de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) desde a década de 90, e clones de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, como MRSA ST398, associados ao gado (LA-MRSA) descritos em 2000 (DeLEO; CHAMBERS, 2009; van CLEEF et al., 2011).

A resistência à metilina, em parte, é conferida pela aquisição de um dos vários elementos do cromossomo *mec* (SCC*mec*), portadores de um gene (*mecA*) que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2a) com baixa afinidade para antibióticos β-lactâmicos (KATAYAMA; ITO; HIRAMATSU, 2000; UTSUI; YOKOTA, 1985).

Políticas públicas devem abranger o uso e a gestão adequada de antimicrobianos, além de ações prevenção e controle de infecção visando minimizar a aquisição e a disseminação de bactérias resistentes aos antimicrobianos (AL-HAMAD, 2014).

A positividade para o HIV é reportada como fator de risco para a colonização por *Staphylococcus aureus*, destacando-se a presença de cepas da comunidade como USA300, identificadas em CA-MRSA (POPOVICH et al., 2012).

E também destacou que a prevalência de colonização de MRSA entre os participantes infectados pelo HIV foi significativamente maior do que a dos participantes HIV-negativos (Razão de Prevalência: 2,6 IC95%: 1,12-6,07) (POPOVICH et al., 2012).

Ressalta-se que viver com HIV foi relatado como fator associado ao aumento do risco de reinfecção em pessoas que apresentaram episódio de bacteremia por *Staphylococcus aureus* (OR 2,91; IC95% 1,29 – 6,58) (JALIFF et al., 2014).

Em uma coorte de indivíduos com HIV, que apresentaram episódios de bacteremia, os fatores preditores foram a baixa contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> e o uso de drogas injetáveis (LARSEN et al., 2012).

Outro estudo apontou a hospitalização prolongada como risco para de colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, reportada em 76,7% das pessoas com HIV (CHACKO; KURUVILA; BHAT, 2009).

Além disso, o uso prévio de antibiótico, história de hospitalização anterior e baixa contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>, elevam o risco de mortalidade por bacteremia causada por MRSA em pacientes HIV positivos internados num hospital terciário (TUMBARELO et al., 2002).

Ramsetty et al., (2010) destacam que a exposição prévia a antibióticos e a contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, são riscos independentes para a colonização ou infecção por MRSA entre pacientes com HIV/aids.

Estudo identificou como fatores associados à colonização por *Staphylococcus aureus*, a hospitalização recente (ORa 1,54,  $P < 0,001$ ), o encarceramento (ORa 1,55,  $P < 0,001$ ), uso de drogas (ORa 1,43,  $P < 0,001$ ), e abscesso da pele (ORa 1,19,  $P < 0,001$ ) (FARLEY et al., 2015).

A exposição ao encarceramento também é apontado como fator associado a maior prevalência de colonização por MRSA em pessoas com HIV (POPOVICH et al., 2012).

Achados similares incluíram, abuso de substâncias, práticas sexuais de alto risco em pessoas com um maior número de parceiros sexuais independentemente da orientação sexual, e ter parceiro sexual com infecção de pele (AL-RAWAHI et al., 2008; HUANG et al., 2008; LEE et al., 2005).

Além disso, fatores sociodemográficos e comportamentais também podem desempenhar um papel importante no estabelecimento de maiores taxas de colonização entre esta população de pacientes (HIDRON et al., 2010).

Alguns autores sugeriram, que o comportamento sexual de alto risco pode ser um fator de risco importante para a transmissão deste microrganismo do que a colonização efetiva (MATHEWS et al., 2005; LEE et al., 2005; SZUMOWSKI et al., 2009).

A presença de doenças sexualmente transmissível também representa fator de risco para a colonização por *Staphylococcus aureus*, como observado em região perigenital após episódio de sífilis (MIKO et al., 2012; CRUM-CIANFLONE et al., 2015).

Jaliff et al. (2014), acompanharam e compararam um pequeno grupo de pacientes com HIV (82/245), com um grupo de pacientes sem HIV (163/245) por um período de 15 anos, perpassando a era pré-TARV, TARV precoce e pós-TARV, calculando-se a taxa de mortalidade de 30 e 365 dias, e identificaram que a presença da infecção pelo HIV-1 esteve associada ao risco aumentado de

mortalidade 30 dias após apresentarem episódio de bacteremia, além de elevada taxa de reinfecção, com incidência de 7,8/100 pessoas/ano (IC95% 4,7-10,9) em comparação com 2,2/100 pessoas/ano (IC95% 1,2-3,2) para indivíduos sem HIV.

A colonização por MRSA em homens apresentou associação independente com a exposição à assistência à saúde e local de nascimento nos Estados Unidos, já em mulheres, os fatores foram idade 60 anos, diabetes e pobreza (GORWITZ et al., 2008).

Mulheres em uso de contraceptivo hormonal apresentaram maior probabilidade de serem portadoras nasais persistentes de *Staphylococcus aureus* (ZANGER et al., 2012).

O uso de esteróides e a ocorrência de úlcera por pressão durante a internação hospitalar foi associado ao aumento do risco para infecção por MRSA em pacientes colonizados nasal com o MRSA, incluindo bacteremia, infecção do trato urinário e pneumonia (RAMARATHNAM et al., 2013).

Na Índia pesquisadores avaliaram a influência da exposição ao ambiente hospitalar no transporte de MRSA, e identificaram que estudantes de enfermagem foram carreadores de cepas de MRSA, sugerindo que profissionais de saúde atuem como elo de transmissão do MRSA (KRISHNAMURTHY et al., 2014).

Outro fator relevante é o potencial de transferência bacteriana do *Staphylococcus aureus* entre objetos inanimados, como luvas, superfícies plásticas e metálicas, sendo de maior ocorrência quando observado a sequência: luva - superfícies metálicas - superfícies plásticas (KOENIG; KORIR-MORRISON; HOFFMAN, 2016).

A preocupação com estratégias para minimizar a disseminação do *Staphylococcus aureus*, principalmente as relacionadas ao ambiente hospitalar, tem motivado estudiosos do mundo inteiro e várias medidas são propostas, sendo a descolonização do hospedeiro uma das medidas considerada polêmica e amplamente discutida.

Estudo apontou que a prevalência de infecção por MRSA comunitário em pacientes com HIV/aids é mais elevada do que na população em geral e que esses indivíduos parecem ter risco elevado de colonização e recorrentes infecções da pele e tecidos moles com isso, assim sugerem que controlando a infecção pelo HIV os riscos de recorrentes infecções de pele e partes moles pode reduzir (CRUMCIANFLONE; WEEKES; BAVARO, 2009).

Prevenir infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* demonstra ser de grande importância em pacientes infectados pelo HIV (JALIFF et al., 2014).

Em casos em que haja a indicação da terapia antimicrobiana para o tratamento de infecções da pele e tecidos moles, a equipe médica deve considerar a obtenção de culturas e a modificação da terapia empírica para fornecer cobertura de MRSA (MORAN et al., 2006).

Contudo, a racionalização do uso de antimicrobianos é uma das principais recomendações para minimizar o aparecimento de cepas bacterianas resistentes, sugerindo ser de “importância vital que o uso de agentes potentes e valiosos” seja feita somente com indicação específica (SIMON, 1962, p. 141; AYLIFFE, 1996; WHO, 2015).

Algumas recomendações para o controle de surtos de CA-MRSA incluem estratégias centradas no cuidado e na higiene e contenção das feridas dos pacientes, além da limpeza regular de superfícies ambientais frequentemente tocadas. Pessoas com infecções ativas devem ser restritas de certas atividades, tais como esportes de contato e creches e asilos ou casas de repouso, caso a ferida não possa ser contida. Informar as autoridades sanitárias locais sobre suspeitas de surtos e tratar adequadamente outros casos relacionados. Além da educação do paciente sobre a natureza da doença, sua disseminação e a possibilidade de recorrência são medidas importantes (GORWITZ et al., 2006).

Gomes et al. (2012), sugerem que a prática clínica determine precocemente o estado de portador nasal dos pacientes, e registrem no prontuário, visando identificar infecções de forma inicial ou recorrente, e podendo ajudar na redução da mortalidade.

Os carreadores assintomáticos são considerados reservatórios para a transmissão do MRSA a outros pacientes. Em países que controlam efetivamente o MRSA, como Holanda e Escandinávia, a triagem de pacientes e profissionais de saúde expostos é parte da estratégia de "busca" e eliminação do reservatório (KLUYTMANS; STRUELENS, 2009).

A vigilância ativa para MRSA por meio do rastreio dos carreadores com ensaio molecular é uma prática comum na maioria dos hospitais de países com a obrigatoriedade de monitorar e relatar a ocorrência de MRSA (DAS; SHIBID; VERNON, 2017).

Além disso, modificações comportamentais específicas, como as relacionadas ao uso de drogas e de academias públicas, podem ser estratégias importantes na prevenção da colonização por *Staphylococcus aureus* entre pessoas vivendo com HIV/aids (CRUM-CIANFLONE et al., 2015).

Há empenho da comunidade científica em suprir necessidade de uma alternativa eficaz para o controle da colonização e infecção envolvendo o *Staphylococcus aureus*, pois isso, minimizaria internações, uso de antimicrobianos, morbidade e mortalidade de pacientes crônicos além dos benefícios para a comunidade de uma forma geral.

Nessa busca, algumas novas drogas antimicrobianas foram testadas para o *Staphylococcus aureus* e tem sido usada na prática clínica, além dos experimentos em busca de uma vacina.

Algumas propostas científicas da última década foram a introdução de novos fármacos e o desenvolvimento de pesquisas experimentais em busca de uma vacina antiestafilocócica.

Outros sítios podem ser monitorados e contribuir para o controle do MRSA. Levantamento mostrou que a triagem extranasal aumentou cerca de 31,6% (IC 95% 15,8-50,0) a detecção de colonização por MRSA, bem como, a virilha foi de 19,3% (IC 95% 11,5-28,5), região periretal 18,5% (IC 95% 7,4-33,2), e de culturas de garganta 17,5% nas pessoas com HIV (IC 95% 12,0-24,0) (ZERVOU et al., 2014).

Estratégias como conhecer os programas de controle das bactérias multirresistentes de outras instituições e regiões pode ser importante para a construção de proposta abrangente para o controle da disseminação do *Staphylococcus aureus* (LARSEN, 2014).

O Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência a Saúde para o quinquênio 2016-2020 tem o objetivo de “Prevenir e controlar a disseminação da resistência microbiana em serviços de saúde”, para tanto, estabelece como meta que “até 2020, 80% de todos os hospitais com leitos de UTI (adulto, pediátrico ou neonatal) notificando os seus dados de resistência microbiana em IPCSL associada a cateter venoso central com regularidade de 10 a 12 meses do ano” (ANVISA, 2016b).

As recomendações para que todos profissionais da saúde, residentes, estudantes, visitantes e pacientes adotem e intensifiquem o hábito de higienização das mãos é uma medida estimulada desde as primeiras observações de



Semmelweis em 1847 e reforçadas pela Organização Mundial da Saúde, como uma das principais medidas de controle da disseminação de microrganismos e contaminação ambiental (COLEMAN; LINDBERG; NUMBERS, 1983; PITTET, 2006; WHO, 2001; ALLEGRANZI; PITTET, 2009).

### **3.2 HIV/aids – aspectos históricos, epidemiológicos e diagnósticos**

Os primeiros casos de aids registrados no início da década de 80, quando cinco homens jovens, todos homossexuais, apresentaram manifestações semelhantes de pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* (primeiramente *Pneumocystis carinii*) e candidíase oral, apesar de tratados, dois óbitos ocorreram, esses quadros infecciosos posteriormente foram associados ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) pertencente ao gênero retrovírus (CDC, 1981a; GOTTLIEB, 1998).

Pesquisadores da Universidade de Oxford percorreram o caminho de origem do HIV e concluíram que possivelmente tenha sido transportado por macacos para a área urbana (Khinshasa, Congo) nos anos 20, infectando e acometendo humanos (FARIA et al., 2014).

Inicialmente os casos de aids foram relacionados a categoria de exposição, sendo mais prevalente entre homens homossexuais e usuários de droga injetáveis (GERSTOFD et al., 1982; PEZZOTTI, 1996).

Para a classificação do estadiamento da aids em 1986 os *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) divulgaram um sistema de classificação do estadiamento da aids (Quadro 1), por meio de critérios clínicos da doença, considerando a manifestação de doenças definidoras de aids e a condição imunológica, e que posteriormente foram reformuladas a medida que métodos diagnósticos eram propostos (CDC, 1993).

Quadro 1 – Classificação clínica para o estadiamento da infecção pelo HIV

Células T-CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	Categoria Clínica		
	(A) Sintomático <sup>a</sup>	(B) Sintomático <sup>b</sup>	(C) Doenças indicadoras de Aids
(1) ≥ 500 cel/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
(2) 200-499 cel/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
(3) <200 cel/mm <sup>3</sup> Indicador de Aids	A3	B3	C3

Fonte: Adaptado, CDC (1992). <sup>a</sup>Infecção aguda pelo HIV ou linfadenopatia generalizada; <sup>b</sup>

Para o CDC, a diminuição na contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> aumenta o risco e a gravidade das doenças oportunistas (CDC, 1993).

Pesquisa realizada no Brasil identificou diagnóstico e acompanhamento tardio da infecção pelo HIV em 9,9/100.000 habitantes, onde dos 115.369 registros de adultos infectados com HIV 43,6% (50.358) haviam iniciado o seguimento tardiamente, com conseqüente óbito em 29% (14.457) desses casos (GRANGEIRO; ESCUDER; PEREIRA, 2012).

Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/aids (2015), as maiores taxas de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV foram registradas na região Norte e Nordeste, com o Maranhão representando o estado de maior “proporção de pessoas com CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> no momento do diagnóstico” sendo 43% maior do que a média nacional (BRASIL, 2016, p. 55).

A infecção pelo HIV ou a Aids, fazem parte da lista nacional das doenças de notificação compulsória para o monitoramento e avaliação do comportamento da epidemia (BRASIL, 2014).

As notificações dos casos de Aids na região Sudeste totalizam 429.227 casos de aids, destes 250.596 foram realizados pelo estado de São Paulo, no período de 1980-2015, com 2.859 casos no ano de 2015 (BRASIL, 2016).

Os dados de notificação do município de Ribeirão Preto reportam o total de 9.875 casos de aids registrados no período de 1980 até 30/06/2016 (São Paulo, 2016).

A preocupação com a evolução da epidemia da aids envolve o monitoramento de determinadas infecções consideradas definidoras dos casos de aids, dentre elas destacam-se: Criptococose, Neurotoxoplasmose, Pneumocistose, Doença

---

citomegálica, Candidíase esofágica e orofaríngea, Histoplasmose, Complexo *Mycobacterium avium* (MAC), Hepatite B e C, Tuberculose, Sarcoma de Kaposi Diarreia crônica (BRASIL, 2015).

## 4. Objetivos

---

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas que vivem com HIV/aids.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Caracterizar as pessoas que vivem com HIV/aids em relação às características sociodemográficas (idade, sexo, hábitos de saúde bucal) e clínicas (tempo de diagnóstico de HIV, internação, uso de antirretrovirais, uso de antimicrobianos, contagem de carga viral e células T-CD4<sup>+</sup>);
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e a contagem de células T-CD4<sup>+</sup>;
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e a carga viral;
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e a história de internação nos últimos seis meses;
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e o uso de Terapia Antirretroviral;
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e o uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim;
- ✓ Testar a associação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids e a ocorrência de Infecções oportunistas relacionadas a Aids;
- ✓ Avaliar a sensibilidade e resistência dos *Staphylococcus aureus* isolados das pessoas que vivem com HIV no grupo “Caso”.

## *5. Materiais e Métodos*

---

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido como parte integrante do projeto intitulado “Prevalência de microrganismos sensíveis e resistentes em indivíduos com HIV/aids e profissionais de Enfermagem” (Processo CNPq nº 476480/2012-4).

### 5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, analítico, com abordagem quantitativa do tipo caso-controle.

De acordo com Gordis (2004), para examinar a possível relação entre uma exposição e uma certa doença, identifica-se um grupo de indivíduos com a doença (denominado *casos*) e, para comparação, um grupo de indivíduos sem a doença (denominado *controles*). Os grupos são comparados retrospectivamente, respeitando a história de exposição às características de interesse (HENNEKENS; BURING, 1987).

Estudos do tipo caso-controle, “inverte a sequência temporal”, pois seleciona-se “uma amostra de uma população de pacientes com o desfecho (*casos*) e outra amostra de uma população sem o desfecho (*controles*)”. Feito isso, parte-se para a comparação entre as variáveis preditoras em ambas amostras a fim de “determinar quais delas estão associadas ao desfecho e podem causá-lo” (NEWMAN et al., 2008).

### 5.2 Local de estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (HCFMRP-USP), na unidade Campus, que é um importante complexo assistencial, de ensino, pesquisa e extensão, sendo referência terciária, para a população de Ribeirão Preto-SP e região.

O HCFMRP-USP é um hospital geral universitário de grande porte, composto por duas estruturas físicas distintas: Unidade Campus Universitário (HC Campus), localizada no Campus da Universidade de São Paulo e a Unidade de Emergência, situada na região central da cidade. Ambas atendem pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde, e estão vinculadas à Secretaria do Estado de São Paulo.

Conta com 704 leitos para internação, além de atendimento ambulatorial em diversas especialidades.

O Serviço de Doenças Infecciosas atende à população em geral para investigação diagnóstica, e mediante identificação de infecção pelo HIV realiza o acompanhamento clínico.

Relacionado aos locais para internação de pacientes com HIV e outras doenças infecciosas, o HC Campus conta com duas unidades de internação especializadas em HIV/aids, onde o presente estudo foi realizado, as quais foram denominadas como Unidade A – Moléstias Infecciosas (MI), localizada no 6º andar, ala A e Unidade B – Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas (UETDI), localizada no 2º andar da instituição. A Unidade A conta com sete leitos para a internação de adultos com HIV/aids e a Unidade B dispõe um total de 18 leitos destinados a internação destes indivíduos.

### 5.3 População e amostra

A população foi constituída de todos os indivíduos com HIV/aids internados nas duas unidades de referência para HIV/aids, no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2015.

Foram estabelecidos como **critérios de inclusão**: ter idade superior a 18 anos; ter conhecimento do estado de infecção pelo HIV; estar internado em uma das duas unidades participantes; participar da coleta nas primeiras 24 horas de internação. Os **critérios de exclusão** foram: apresentar reinternação; estar em ventilação mecânica; apresentar colonização nasal por qualquer outro microrganismo que não o *Staphylococcus aureus*.

Após a definição da população-fonte, todos os pacientes elegíveis foram convidados a participar da pesquisa, que após a coleta de dados e de material, foram classificados como caso ou controle do estudo, de acordo com o resultado da análise microbiológica.

Foi realizada uma amostragem aleatória simples e de conveniência, pois nem todas as pessoas vivendo com HIV/aids tiveram a mesma probabilidade de participarem do estudo, sendo casos e controles de base hospitalar.



### 5.3.1 Definição e seleção de Casos e Controles

Foi definido como **Caso**, àquela pessoa com HIV/aids que apresentou resultado de cultura nasal positiva para *Staphylococcus aureus* e **Controle** foi o indivíduo com HIV/aids e resultado de cultura nasal negativa para *Staphylococcus aureus* ou qualquer outro microrganismo. Para cada caso foi considerado um controle, com proporção 1:1 e cada participante foi incluído uma única vez na pesquisa.

O pareamento entre os grupos de casos e controles não foi realizado para nenhuma variável do estudo.

### 5.3.2 Definição das variáveis

#### 5.3.2.1 Variável Dependente

A variável dependente (evento-resposta) estudada foi a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*. No banco de dados aos Casos atribuiu-se o código “1” e aos Controles o código “2”.

#### 5.3.2.2 Variáveis Independentes (Variáveis de Exposição):

a) Variáveis Dicotômicas ou Binárias (expostos versus não expostos):

As variáveis dicotômicas ou binárias foram categorizadas em:

- **sexo** – classificado em “masculino” ou “feminino”;
- **parceria sexual nos últimos seis meses** – categorizada em “sim” ou “não”;
- **uso de antimicrobianos** – “sim” ou “não”;
- **antirretrovirais em uso** – foi considerada a prescrição disponível no prontuário do paciente e posteriormente organizada em “sim” ou “não”;
- **infecção oportunista** – a categorização foi em relação a presença ou ausência de alguma doença definidora de aids: hepatite B ou C, Neurotoxoplasmose; Criptococose, Tuberculose, Diarreia crônica, Complexo Mycobacterium avium (MAC), Herpes zoster, Sida C3, Sarcoma de Kaposi, Histoplasmose e Doença autoimune e categoria da variável foi “sim” ou “não”;
- **procedimento invasivo na internação atual** – foi considerada a observação

no ato da entrevista, perguntado ao paciente e classificada como “sim” ou “não”. Esta variável permitiu também identificar o tipo de procedimento invasivo.

#### b) Variáveis com mais de duas categorias

- **data da internação** – coletada em dia, mês e ano, e considerada para calcular a idade e o tempo do diagnóstico do HIV;
- **data de nascimento** – coletada em dia, mês e ano, conforme registro no prontuário e confirmação com o participante, foi utilizada para o cálculo da idade, a qual posteriormente foi categorizada em faixas etárias com intervalos de 10 anos, permanecendo “20 a 29” anos; “30 a 39” anos; “40 a 49” anos; “maior ou igual a 50” anos);
- **etnia** – foi autoreferida e agrupada em “branca” ou “negra”;
- **escolaridade** – categorizada em analfabeto, primário completo, secundário completo e superior completo, esta informação foi coletada por meio de entrevista;
- **orientação sexual** – foi autoreferida e posteriormente categorizada em “heterossexual” ou “homossexual”;
- **uso de preservativo** – categorizado em “sempre”, “as vezes”, “nunca” e “não se aplica”,
- **categoria de exposição** – foi categorizada em “sexual”, “sanguínea”, “transmissão vertical” e “desconhecida”;
- **carga viral** – foi agrupada nas categorias “detectável” ou “indetectável”;
- **contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>** – foi categorizada em “> 200” ou “≤200”;
- **número de internações nos últimos seis meses** – foi obtido o número de vezes que o indivíduo internou nos últimos seis meses e posteriormente categorizado em “sim” ou “não”.

#### 5.4 Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho amostral, foi considerada a prevalência de 27,2% de colonização nasal em indivíduos com HIV/aids evidenciada em estudo anterior (REINATO, 2012). Com base no nível de significância de 0,05 e coeficiente de

confiança de 95%, estimou-se uma amostra de 120 casos e 120 controles (SCHLESSELMAN, 1982).

### **5.5 Coleta de dados**

Diariamente a pesquisadora e/ou auxiliar de pesquisa procedia-se à visita nas duas unidades de internação de interesse, com o objetivo de verificar as internações ocorridas no período das últimas 24 horas.

Após constatar que a pessoa internada atendia aos critérios definidos, o pesquisador esclarecia o motivo da sua abordagem com a disponibilização e leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que após a compreensão pelo participante, seguida de sua autorização por meio da assinatura deste termo, a coleta de dados era iniciada.

O momento para a coleta compreendeu as etapas de entrevista, obtenção de dados complementares no prontuário (Apêndice 1) e a coleta de secreção das narinas, com auxílio de *swab* em meio *Stuart*.

Foram coletadas amostras da parte anterior das duas narinas (secreção nasal) de todos os indivíduos com HIV/aids hospitalizados nas unidades de internação participantes do estudo.

A coleta de material foi feita no primeiro dia da internação, considerando-se as primeiras 24 horas. Após a coleta, o material foi encaminhado ao Laboratório de Microbiologia da referida instituição, respeitando-se as condições de biossegurança para transporte de material biológico.

O recebimento do material pelo laboratório era realizado até as 16 horas de segunda a sexta-feira. Quando a coleta de material era feita após esse horário dias de semana, ou após as 16 horas da sexta-feira até as sete horas da segunda-feira, esse material era armazenado em geladeira do próprio setor, específica para material biológico (TRABULSI, 2008).

### **5.6 Aspectos éticos**

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP (Anexo 1), em conformidade com a Resolução nº 466/2012, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e

aprovado sob N° CAAE 38990114.5.0000.5393, posteriormente enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e Unidade de Pesquisa Clínica deste hospital como Instituição Co-participante, com aprovação de N° CAAE 38990114.5.3001.5440 (Anexo 2).

Foi solicitado a todos os indivíduos com HIV/aids convidados a participar da presente pesquisa, que assinassem o TCLE (Apêndice 2) após total compreensão do mesmo.

Os indivíduos identificados como colonizados, tiveram o resultado informado ao médico responsável pelo seu acompanhamento clínico para conduta.

### **5.7 Seleção e Treinamento dos Auxiliares de Pesquisa**

O recrutamento e seleção dos candidatos para atuarem na coleta de dados como auxiliares de pesquisa foi oportunizado nas reuniões do NAIDST, com todos os enfermeiros participantes, sendo priorizados os alunos de pós-graduação, níveis de Mestrado e Doutorado.

O treinamento dos auxiliares de pesquisa foi de aproximadamente 30 horas, desenvolvidas no prazo de um mês, norteado por orientações e discussões reflexivas, coordenadas pela orientadora, e mediada pela pesquisadora, bem como recomendações por escrito sobre as coletas propriamente dita, planilha referente ao controle de seleção dos pacientes, escala de coleta dos auxiliares de pesquisa e material necessário para proceder a coleta (cópias do instrumento de coleta de dados e TCLE, e *swab* com meio Stuart para coleta e transporte da secreção nasal).

As cinco primeiras coletas feitas pelo auxiliar de pesquisa foram acompanhadas pela pesquisadora.

### **5.8 Estudo piloto**

Foi desenvolvido estudo piloto com 15 pacientes para avaliar a uniformidade, a praticidade, e o tempo utilizado pelo pesquisador/auxiliar de pesquisa na aplicação do instrumento.

Ressalta-se que os participantes do estudo piloto, não foram incluídos na amostra estudada.

## 5.9 Procedimentos laboratoriais

Os materiais coletados foram encaminhados ao Laboratório de Microbiologia e Sorologia do HCFMRP-USP.

O isolamento e identificação fenotípica do *Staphylococcus aureus* foi feito por meio automatizado utilizando-se cartões do sistema Vitek<sup>®</sup> (bioMérieux), o GP Test Kit Vitek<sup>®</sup> 2.

Cartões AST-P585 da bioMérieux foram utilizados para avaliar sensibilidade e resistência dos *Staphylococcus aureus*.

Para a contra prova do antibiograma foi utilizado placa Ágar Müller-Hinton: Após semeada a placa, colocou-se uma série de discos de papel filtro impregnados com concentrações distintas de antibióticos conforme recomendação do CLSI. Então é feita a incubação por 24 horas a aproximadamente 35°C. Desta forma o antibiótico se difunde, e caso a bactéria seja sensível, observar-se-à, ao redor do disco, um halo de inibição do crescimento, cujo diâmetro é medido e classificado, como sensível (13 mm) ou resistente (10mm) (CLSI, 2011).

## 5.10 Organização e análise dos dados

A elaboração e codificação das variáveis do estudo foram estruturadas em um banco de dados em planilha do Microsoft<sup>®</sup> Office Excel 2011 for MAC, posteriormente esse banco foi transferido e analisado por meio do *software* SAS<sup>®</sup> versão 9.4.

A análise dos dados foi realizada em três etapas:

### 5.10.1 Etapa descritiva

Efetou-se a caracterização e distribuição da amostra estudada (casos e controles) conforme os dados sociodemográficos e clínicos, sendo realizado “Medidas da tendência central que indicam o valor típico ou médio para uma distribuição”, com o cálculo da média e mediana (ARGYROUS, 2011, p.175).

A média é a “soma de todos os resultados em uma distribuição dividida pelo número total de casos” e a mediana, que é a “pontuação no meio da sequência” (ARGYROUS, 2011, p.175).

Medidas de dispersão que são estatísticas descritivas com a finalidade de indicarem a “dispersão ou variedade de pontuações em uma distribuição, e a maior parte requer a mensuração do nível de intervalo/coeficiente” (ARGYROUS, 2011, p. 177).

A medida de dispersão utilizada foi o *desvio padrão* ( $s$ ).

### 5.10.2 Medidas de Associação e Comparação

Foi realizado o teste *t-Student* para amostras independentes na comparação das variáveis quantitativas (idade) entre os grupos. Esse teste consiste em comparar duas médias provenientes de amostras não pareadas. Assim, é necessário testar se as variâncias dos dois grupos são estatisticamente iguais, e se os dados seguem distribuição normal (SIEGEL; CASTELLAN, 1998; PAGANO; GAUVREAU, 2010).

Para comparação das variáveis qualitativas (sexo, etnia e escolaridade) entre os grupos de estudo foi aplicado o Teste Exato de Fisher, que visa testar a associação entre duas variáveis qualitativas.

Para avaliar se existe relação entre duas variáveis procedeu-se à realização do teste qui-quadrado de Pearson.

Para os cruzamentos em que não se aplica o teste qui-quadrado de Pearson, foi processado o Teste Exato de Fisher por meio do software SAS<sup>®</sup>.

### 5.10.3 Regressão logística e Estatística inferencial

Estatísticas inferenciais são as “técnicas numéricas para obter conclusões sobre a população, com base nas informações fornecidas por uma amostra populacional aleatória” (ARGYROUS, 2011, p.183).

Foi realizado cálculo de *Odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança, e a significância estatística pelo valor  $p$ .

Os resultados estão apresentados em tabelas, e gráficos em forma *box plot* que compara e traz uma representação visual dos dados.

A regressão logística é a medida de associação indicada para estudos caso-controle, e consiste em “uma técnica estatística que pode ser usada para analisar a

relação entre uma única **variável dependente (critério)** e várias **variáveis independentes (preditoras)** (HAIR Jr. et al., 2009, p. 154, grifo do autor).

## *6. Resultados*

---



## 6 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados a seguir, conforme os objetivos propostos para este estudo, e organizados nos tópicos: 6.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde e 6.2 Fatores associados a colonização nasal.

No item “6.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde”, são apresentadas as prevalências das variáveis estudadas.

No item “6.2 Fatores associados a colonização nasal, estão detalhadas todas as análises estatísticas realizadas no estudo.

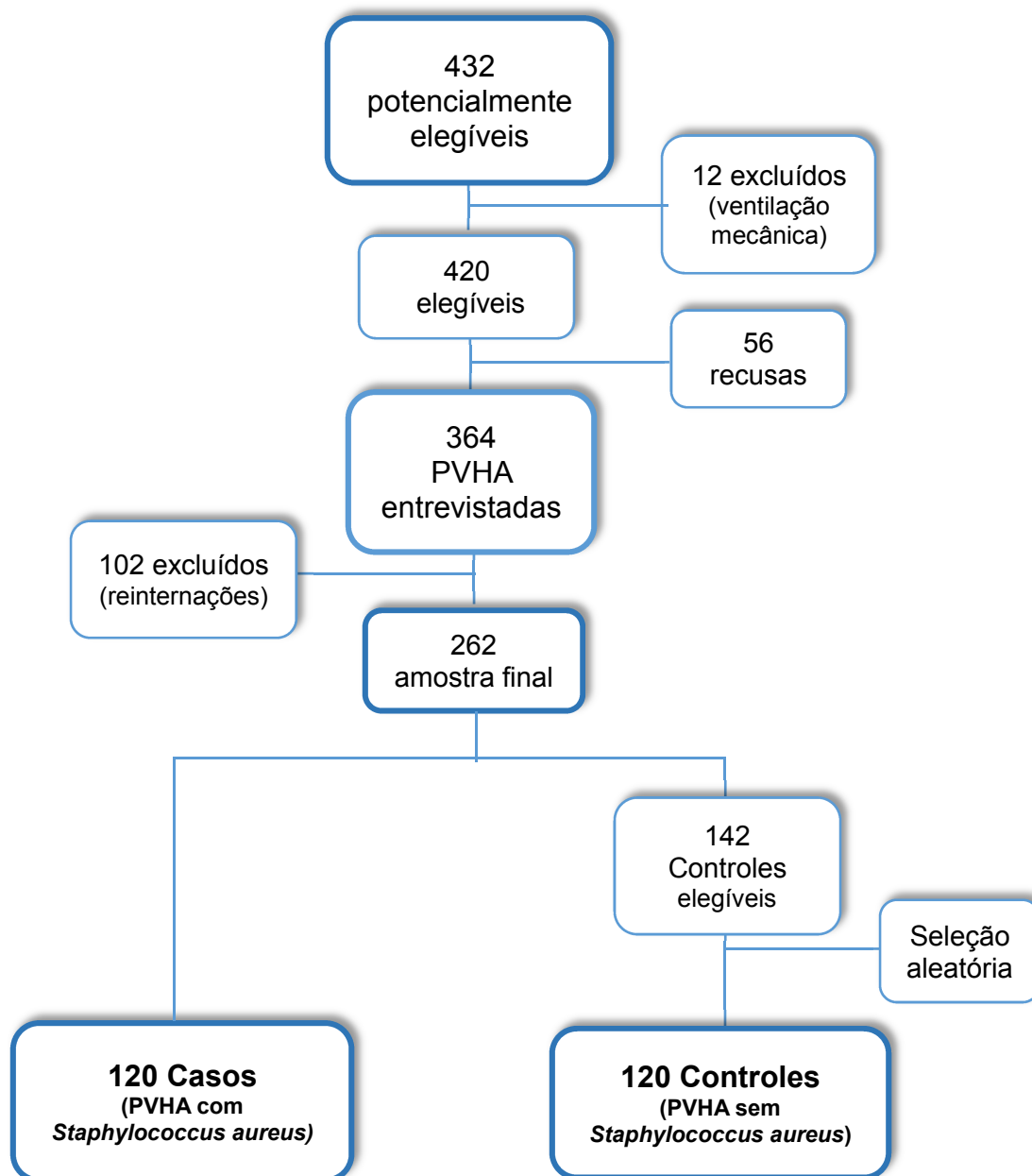
### 6.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde

No período de coleta, foram internadas 432 pessoas vivendo com HIV/aids. Pelos critérios de exclusão, 12 PVHA não participaram da pesquisa por estarem em ventilação mecânica, 420 foram elegíveis e convidadas a participar do presente estudo. Houveram 56 recusas e o total de 364 PVHA tiveram os dados coletados. As reinternações ocorridas no período de coleta totalizaram 102, correspondendo a 72 PVHA que estiveram internada de uma a quatro vezes após a primeira abordagem para o estudo, as quais foram excluídas por não atenderem ao critério de inclusão.

Foram categorizados como Casos 120 participantes e como Controles 142, para a permanência no grupo Controle foi realizado sorteio, por um dos auxiliares de pesquisa, sem a participação da pesquisadora.

Permaneceram no estudo 120 participantes no Grupo Caso e 120 participantes no Grupo Controle, conforme representado na Figura 6.

Figura 6 – Diagrama de seleção das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) internadas nas unidades especializadas em HIV/aids. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

As informações referentes ao sexo, idade, etnia e escolaridade estão apresentadas na Tabela 1, com os principais achados descritos a seguir.

O sexo masculino representou 60,0% (144/240) dos participantes do estudo, sendo 78 (65,0%) entre os Casos, e 66 (55,0%) entre os Controles; a idade variou de 20 a 75 anos, com predominância da faixa etária de 30 a 39 anos (35,8%) nos Casos e de 40 a 49 anos (45,8%) nos Controles. A média de idade observada entre

os Casos foi de 42,1 anos (DP  $\pm$  10,8 anos) e dentre os Controles foi de 43,4 anos (DP  $\pm$  9,8 anos).

A prevalência de colonização nasal para *Staphylococcus aureus* de todos os participantes do sexo masculino foi de 54,2% (78/144) e de todas as mulheres foi de 43,8% (42/96), estando estes alocados no grupo “Caso”.

Etnicamente 74,2% dos Casos e 64,2% dos Controles auto declararam ser de etnia branca.

Quanto à escolaridade, a maior representatividade para Casos e Controles foram as pessoas que referiram terem concluído o nível primário, sendo 66 (55,0%) do grupo de Casos e 66 (55,0%) dos Controles.

**Tabela 1** – Distribuição das PVHA segundo as variáveis sociodemográficas, sexo, idade, etnia e escolaridade dos Casos (n=120) e Controles (n=120). Ribeirão Preto, SP, 2013-2015

Variáveis	Casos (n=120)		Controles (n=120)	
	f	%	f	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	78	65,0	66	55,0
Feminino	42	35,0	54	45,0
<b>Idade (anos)</b>				
20 a 29	14	11,7	16	13,3
30 a 39	43	35,8	16	13,3
40 a 49	39	32,5	55	45,8
≥ 50	24	20,0	33	27,5
<b>Etnia</b>				
Branca	89	74,2	77	64,2
Negra	31	25,8	43	35,8
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto	5	4,2	9	7,5
Primário completo	66	55,0	66	55,0
Secundário completo	43	35,8	38	31,7
Superior completo	6	5,0	7	5,8

Na tabela 2, estão apresentados dados que dizem respeito a hábitos ou características de saúde bucal de Casos e Controles.

Evidencia-se o mesmo percentual de pessoas com dentes próprios em ambos os grupos, sendo 65 (54,2%) e 65 (54,2%), para Casos e Controles, respectivamente.

A prevalência de uso da escova de dente foi idêntica para os dois grupos (96,7%), com periodicidade de troca predominante acima de dois meses de uso, sendo de 64,3%, para Casos e 60,4% para Controles.

**Tabela 2** – Caracterização dos Casos e Controles segundo hábitos ou características de saúde bucal. Ribeirão Preto, SP, 2013-2015

Variáveis	Casos		Controles	
	f	%	f	%
<b>Dentição</b>				
Dentes próprios	65	54,2	65	54,2
Prótese parcial	10	8,3	13	10,8
Prótese total	33	27,5	25	20,8
Edêntulo	12	10,0	17	14,2
<b>Uso escova</b>				
Sim	116	96,7	116	96,7
Não	4	3,3	4	3,3
<b>Periodicidade de troca de escova*</b>				
≤ 2 meses	41	35,4	46	39,6
> 2 meses	75	64,6	70	60,4

\*Casos e Controles (n=116).

A tabela 3 apresenta as variáveis de Casos e Controles referentes ao comportamento sexual referido.

A heterossexualidade foi predominante nos 80,0% dos Casos e 83,2% dos Controles (83,2%).

Observa-se também, que sobre a parceria sexual e o uso de preservativo, 56,5% dos Casos e 50,0% dos Controles (50,0%) informaram não ter tido parceria sexual nos últimos seis meses.

Dentre os que relataram parceria sexual, o uso do preservativo foi prevalente em 56,4% dos Casos e 65,0% dos Controles.

**Tabela 3 – Caracterização dos Casos e Controles segundo o comportamento sexual referido. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015**

Variáveis	Casos		Controles	
	f	%	f	%
<b>Orientação sexual referida*</b>				
Heterossexual	92	80,0	99	83,2
Homossexual	23	20,0	20	16,8
<b>Parceria sexual últimos seis meses**</b>				
Sim	55	47,8	60	50,0
Não	65	56,5	60	50,0
<b>Uso de preservativo***</b>				
Sempre	31	56,4	39	65,0
Às vezes	12	21,8	8	13,3
Nunca	12	21,8	13	21,7

\*Casos (n=115), Controles (n=119); \*\*Casos (n=115); \*\*\*Casos (n=55), Controles (n=60).

Observa-se na Tabela 4 a distribuição das variáveis clínicas dos Casos e Controles. Sobre o tempo de diagnóstico do HIV a média foi de 8,9 anos (DP  $\pm$ 7,2 anos) para os Casos e 8,8 anos (DP  $\pm$ 7,8 anos) para os Controles.

Referente a categoria de exposição ao HIV houve prevalência da via sexual em 89,2% dos Casos e 89,7% dos Controles.

O percentual de carga viral detectável foi significativamente superior no grupo Caso (72,4% versus 50,8%), enquanto o percentual de LT-CD4<sup>+</sup> >200 células/mm<sup>3</sup> foi significativamente superior no grupo Controle (71,7% versus 47,6%).

A mediana da carga viral dos Casos foi de 22.423 cópias/mL (mínima 40 – máxima 4.694.500 cópias/mL) e dos Controles de 51,50 cópias/mL (mínima 40 – máxima 456.806 cópias/mL).

Já a mediana de LT-CD4<sup>+</sup> dos Casos foi de 182 células/mm<sup>3</sup> (mínima 1 – máxima 1.142) e dos Controles de 331,50 células/mm<sup>3</sup> (mínima 67 – máxima 14.774).

Em relação a ocorrência de internação nos últimos seis meses, 75,0% dos Casos e 67,5% dos Controles estiveram internados.

Quanto aos diagnósticos clínicos da internação atual identificou-se a presença de doenças oportunistas 56,7% dos Casos e 40,8% dos Controles.

O procedimento invasivo esteve presente em 65,8% dos Casos e 64,2% dos

Controles, com predominância da punção venosa periférica para ambos, prevalência de 96,3% de Casos e 93,7% de Controles.

**Tabela 4 – Caracterização dos Casos e Controles segundo variáveis clínicas. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015**

Variáveis	Casos		Controles	
	f	%	f	%
<b>Tempo de diagnóstico HIV*</b>				
<b>(anos)</b>				
< 10 anos	61	55,0	72	60,0
≥ 10 anos	50	45,0	48	40,0
<b>Categoria de exposição**</b>				
Sexual	83	89,2	87	89,7
Sanguínea	10	10,7	10	10,3
<b>Carga viral (cópias/mL)***</b>				
Detectável	98	93,3	96	80,0
Indetectável	7	6,7	24	20,0
<b>LT-CD4<sup>+</sup> (células/mm<sup>3</sup>)***</b>				
> 200	50	47,6	86	71,7
≤ 200	55	52,4	34	28,3
<b>Internação últimos seis meses</b>				
Sim	90	75,0	81	67,5
Não	30	25,0	39	32,5
<b>Presença de infecção oportunista</b>				
Sim	68	56,7	49	40,8
Não	52	43,3	71	59,2
<b>Procedimento invasivo na internação atual</b>				
Sim	79	65,8	77	64,2
Não	41	34,2	43	35,8
<b>Tipo de Procedimento Invasivo****</b>				
Punção venosa periférica	77	96,3	74	93,7
Outros <sup>2</sup>	3	3,7	5	6,3

\*Casos (n=111); \*\*Casos (n=93), \*\*Controles (n=97); \*\*\*Casos (n=105); \*\*\*\*Casos (n=80), \*\*\*\*Controles (n=79); <sup>1</sup>SMX-TMP=Sulfametoxazol-Trimetoprim. <sup>2</sup>Sonda vesical demora, sonda nasoenteral, dreno tórax, dreno de crânio, biópsia de pele.

A respeito do uso de antimicrobianos, houve predomínio em 67,5% dos Casos e 64,2% dos Controles. A classe farmacológica predominante foi Sulfonamidas e Quinolonas entre 56,8% de Casos e 61,0% de Controles em uso.

Para o número de antimicrobianos prescritos para o grupo de Casos, observou-se que 81 (67,5%) PVHA apresentavam um antimicrobiano, 35 (29,2%) usavam dois, 14 (11,7%) estavam em uso de três, três (2,5%) usavam quatro antimicrobianos e uma (0,8%) estava em uso de cinco antimicrobianos, totalizando 125 drogas.

Entre os Controles a quantidade de antimicrobianos prescritos foi observado em 77 (64,2%) PVHA com uma droga em uso, 40 (33,3%) usavam dois, 12 (10,0%) usavam três antimicrobianos, quatro (3,3%) estavam em uso de quatro e uma (0,8%) recebia cinco antibióticos, total de 131 drogas.

**Tabela 5** – Caracterização dos Casos (n=81) e Controles (n=77), de acordo com o uso de antimicrobianos e a classe pertencente. Ribeirão Preto, SP, 2013-2015

Variáveis	Casos (n=81)		Controles (n=77)	
	f	%	f	%
<b>Uso de Antimicrobiano (ATM)</b>				
Sim	81	67,5	77	64,2
Não	39	32,5	43	35,8
<b>Uso de Betalactâmicos<sup>1</sup></b>				
Sim	40	49,4	35	45,4
Não	41	50,6	42	54,6
<b>Uso de Sulfonamidas e Quinolonas</b>				
Sim	46	56,8	47	61,0
Não	35	43,2	30	39,0
<b>Rifampicina e demais Tuberculostáticos</b>				
Sim	2	2,5	16	20,8
Não	79	97,5	61	79,2
<b>Outros<sup>2</sup></b>				
Sim	37	45,7	33	42,8
Não	44	54,3	44	57,2

<sup>1</sup>Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenêmicos, Monobactâmicos. <sup>2</sup>Outros: Glicopeptídeos; Aminoglicosídeos; Macrolídeos; Lincosaminas; Nitroimidazólicos; Tetraciclina; Antivirais – Aciclovir e Ganciclovir; Antifúngicos; Hansenostático.



Referente ao uso de Antirretrovirais pelas PVHA, observou-se predomínio de 70,0% dos Controles em comparação a 51,7% dos Casos.

A Lamivudina foi o antirretroviral mais utilizado por Casos e Controles, sendo de 90,3% e 100%, respectivamente.

**Tabela 6** – Caracterização dos casos (n=62) e controles (n=84), de acordo com o uso de antirretrovirais e a respectiva classe do medicamento. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Classe de antirretrovirais	Casos* (n=62)		Controles* (n=84)	
	f	%	f	%
<b>ITRN<sup>1</sup></b>				
Lamivudina	56	90,3	84	100
Zidovudina	27	43,5	40	47,6
Tenofovir	29	46,7	40	47,6
Estavudina/Didanosina/Abacavir	4	6,4	4	4,8
<b>ITRNN<sup>2</sup></b>				
Efavirenz	32	51,6	34	40,5
Nevirapina / Etravirina	3	4,8	5	5,9
<b>Inibidores de Protease</b>				
Ritonavir	25	40,3	34	40,5
Lopinavir	14	22,6	19	22,6
Atazanavir	10	16,1	20	23,8
Darunavir / Fosamprenavir / Indinavir	3	4,8	-	-
<b>Outros</b>				
Raltegravir	1	1,6	1	1,2

<sup>1</sup> Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos e Nucleotídeos. <sup>2</sup> Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos. \*Percentual válido.

No presente estudo observou-se resistência à oxacilina em 26,7% dos isolados de *Staphylococcus aureus*, 93,3% à penicilina, 40,8% à eritromicina e 27,5% à clindamicina, os demais antibióticos resistentes estão organizados na Tabela 7.

A sensibilidade à vancomicina foi observada nos 120 (100%) isolados de *Staphylococcus aureus*.

**Tabela 7** – Caracterização do perfil de resistência e sensibilidade dos *Staphylococcus aureus* aos antibióticos testados. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Antimicrobianos	Casos					
	Resistente		Sensível		Total	
	f	%	f	%	f	%
Oxacilina	32	26,7	88	73,3	120	100
Penicilina	112	93,3	8	6,7	120	100
Ciprofloxacino	19	15,8	101	84,2	120	100
Eritromicina	49	41,2	70	58,8	119	100
Clindamicina	33	27,7	86	72,3	119	100
Gentamicina	16	13,5	103	86,5	119	100
Tetraciclina	11	9,4	106	90,6	117	100
Cloranfenicol	5	4,3	112	95,7	117	100
SMX-TMP	24	20,7	92	79,3	116	100
Rifampicina	9	8,0	104	92,0	113	100

As análises inferenciais e de regressão logística estão detalhadas no item 6.2.

## 6.2 Fatores associados com a colonização nasal

O Teste *t* de student para amostras independentes, comparação da variável quantitativa “idade” entre os grupos de estudo.

Para tanto, foi utilizado o procedimento PROC TTEST do *Software SAS*® 9.4, conforme apresentado na Tabela 8.

**Tabela 8** – Idade por grupo e o respectivo resultado do teste *t* de Student para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	p-valor
<b>Caso</b>	120	42,1	10,8	20,1	75,5	
<b>Controle</b>	120	43,4	9,8	21	69,9	
<b>Diferença</b>		-1,3	10,4			0,3694

Observa-se que há evidências de homogeneidade das médias de idade entre os grupos, sendo que o grupo caso tem em média 1,3 anos a menos em relação ao grupo controle.

Para comparação das variáveis qualitativas (sexo, etnia e escolaridade) entre

os grupos de estudo foi aplicado o Teste Exato de Fisher, teste que tem por objetivo verificar associação entre duas variáveis qualitativas.

Para a realização deste teste foi utilizado o procedimento PROC FREQ do *Software SAS*<sup>®</sup> 9.4, e os dados estão organizados na Tabela 9.

**Tabela 9** – Distribuição dos participantes em relação ao sexo, etnia e escolaridade entre os grupos Caso (n=120) e Controle (n=120) e os respectivos resultados do teste qui-quadrado. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Variáveis	Caso		Controle		p-valor
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	78	65	66	55	0,147
Feminino	42	35	54	45	
<b>Idade</b>					
20 a 29 anos	14	11,7	16	13,3	0,008
30 a 39 anos	43	35,8	16	13,3	
40 a 49 anos	39	32,5	55	45,8	
≥ 50 anos	24	20,0	33	27,5	
<b>Etnia</b>					
Branca	89	74,2	77	64,2	0,093
Negra	31	25,8	43	35,8	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	7	5,8	7	5,8	0,146
Primário	58	48,3	74	61,7	
Secundário	46	38,3	35	29,2	
Superior	9	7,5	4	3,3	

Observa-se pela Tabela 9 que há evidências de que os grupos de estudos foram homogêneos entre si em relação ao sexo, etnia e escolaridade.

Para a verificação de possíveis fatores de risco para a presença de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids foi realizada a princípio uma análise exploratória com frequências relativas e absolutas pela variável resposta (presença/ausência de colonização por *Staphylococcus aureus*) e calculados o *Odds Ratio* bruto e ajustado pela Regressão Logística Univariada e Multivariada, respectivamente.

A análise estatística foi realizada pelo procedimento PROC LOGISTIC do software SAS<sup>®</sup> 9.4 e os resultados estão na Tabela 10.

**Tabela 10** – Regressão Logística Univariada com as variáveis de interesse testadas para presença/ausência de colonização por *Staphylococcus aureus*. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Variáveis	Colonização nasal por <i>Staphylococcus aureus</i>				Regressão Logística Univariada		
	Caso		Controle		OR Bruto	IC(95%)	
	n	%	n	%			
<b>Etnia</b>							
Branca	89	74,2	77	64,2	2,50	1,16	4,96
Negra	31	25,8	43	35,8			
<b>Carga Viral (cópias/mL)*</b>							
> 40	98	93,3	96	80,0	3,50	1,44	8,50
≤ 40	7	6,7	24	20,0			
<b>Células T-CD4<sup>+</sup> (cél/mm<sup>3</sup>)*</b>							
≤ 200	55	52,4	34	28,3	2,78	1,60	4,83
> 200	50	47,6	86	71,7			
<b>Internação nos últimos seis meses</b>							
Sim	89	74,2	81	67,5	1,38	0,79	2,42
Não	31	25,8	39	32,5			
<b>Uso de Antimicrobiano</b>							
Sim	81	67,5	77	64,2			
Não	39	32,5	43	35,8	0,86	0,51	1,47
<b>Uso de SMX-TMP</b>							
Sim	34	28,3	34	28,3			
Não	86	71,7	86	71,7	1,00	0,57	1,75
<b>Uso de Antirretroviral</b>							
Sim	62	51,7	84	70,0			
Não	58	48,3	36	30,0	2,18	1,28	3,71
<b>Orientação Sexual</b>							
Bissexual / Homossexual	23	20,0	20	16,8	1,24	0,64	2,40
Heterossexual	92	80,0	99	83,2			
<b>Parceria Sexual últimos seis meses</b>							
Sim	55	45,8	60	50,0	0,85	0,51	1,40
Não	65	54,2	60	50,0			
<b>Tempo de Diagnóstico</b>							
< 10 anos	61	54,9	72	60,0			
≥ 10 anos	50	45,1	48	40,0	1,23	0,73	2,07
<b>Infecções oportunistas</b>							
Sim	68	56,7	49	40,8	1,89	1,13	3,16
Não	52	43,3	71	59,2			

\*Casos (n=105); \*Controles (n=105).

Na regressão logística univariada observa-se que as variáveis etnia, carga viral, células T-CD4<sup>+</sup>, ausência do uso de antirretroviral e infecções oportunistas mostraram evidências de associação com a colonização por *Staphylococcus aureus*.

A metodologia de seleção de variáveis “stepwise” foi aplicada afim de obtermos um modelo de regressão logística ajustada, mostrada na Tabela 11.

**Tabela 11** – Regressão Logística Univariada e Multivariada com as variáveis testadas para presença/ausência de colonização por *Staphylococcus aureus*. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Variáveis	Colonização nasal por <i>Staphylococcus aureus</i>				Regressão Logística Univariada			Regressão Logística Multivariada		
	Caso		Controle		OR Bruto	IC(95%)		OR Ajustado	IC(95%)	
	n	%	n	%						
<b>Etnia</b>										
Branca	89	74,2	77	64,2	2,50	1,16	4,96	1,85	1,00	3,57
Negra	31	25,8	43	35,8						
<b>Carga Viral (cópias/mL)</b>										
> 40	76	72,4	61	50,8	3,50	1,44	8,50	2,90	1,15	7,30
≤ 40	29	27,6	59	49,2						
<b>LT-CD4<sup>+</sup> (cél/mm<sup>3</sup>)</b>										
≤ 200	55	52,4	34	28,3	2,78	1,60	4,83	2,71	1,53	4,81
> 200	50	47,6	86	71,7						
<b>Doenças oportunistas</b>										
Sim	68	56,7	49	40,8	1,89	1,13	3,16	2,09	1,20	3,67
Não	52	43,3	71	59,2						
<b>Uso de ARV*</b>										
Sim	62	51,7	84	70,0						
Não	58	48,3	36	30,0	2,22	1,28	4,00	2,18	1,23	3,71

Observa-se que tanto na regressão logística univariada quanto multivariada, as variáveis etnia, carga viral, células LT-CD4<sup>+</sup>, infecções oportunistas e uso de antirretroviral mostraram significância para a associação com a colonização por

### *Staphylococcus aureus* em PVHA.

Este resultado nos permite afirmar que pessoas vivendo com HIV/aids que se autodeclararam brancas (OR 1,85; IC95% 1,00 – 3,57), apresentaram 1,85 vezes o risco de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* quando comparadas aquelas que se autodeclararam negras.

Para as PVHA com a carga viral > 40 cópias/mL (OR 2,90; IC95% 1,15 – 7,30), o risco de apresentarem colonização nasal por *Staphylococcus aureus* foi de 2,90 vezes em relação a pacientes com HIV/Aids com carga viral ≤ 40 cópias/ mL.

Pessoas vivendo com HIV/aids com contagem de células LT-CD4<sup>+</sup> ≤ 200 células/mm<sup>3</sup> (OR 2,71; IC95% 1,53 – 4,81), tem 2,71 vezes o risco de apresentar colonização nasal por *Staphylococcus aureus* quando comparadas às pessoas vivendo com HIV/Aids e tem contagem de células LT-CD4<sup>+</sup> > 200 células/mm<sup>3</sup>.

Foi evidente também que a presença de alguma infecção oportunista relacionada com a aids, como diagnóstico de internação foi associada ao aumento do risco (OR 2,09; IC 1,20 – 3,67) de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em 2,09 vezes quando comparada aqueles que não tinham nenhuma dessas infecção no ato da admissão.

A variável “uso de antirretroviral” mostrou significância, apontando para a proteção conferida ao grupo Controle, e mostrando evidências de que as pessoas com HIV/aids que não usam antirretroviral (OR 2,18; IC95% 1,28 – 3,71) tem 2,18 vezes o risco de ser Caso quando comparadas ao grupo que usa a medicação.

Na comparação das médias da carga viral e células LT-CD4<sup>+</sup> pelos grupos de ausência/presença de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/Aids foi utilizado o teste de Wilcoxon (para amostras independentes), o qual testa a hipótese nula de que os grupos foram tomados de uma mesma população, contra a hipótese alternativa de que pelo menos dois grupos vem de populações distintas, por meio da estatística W (CONOVER, 1998). Os resultados estão apresentados na Tabela 12.

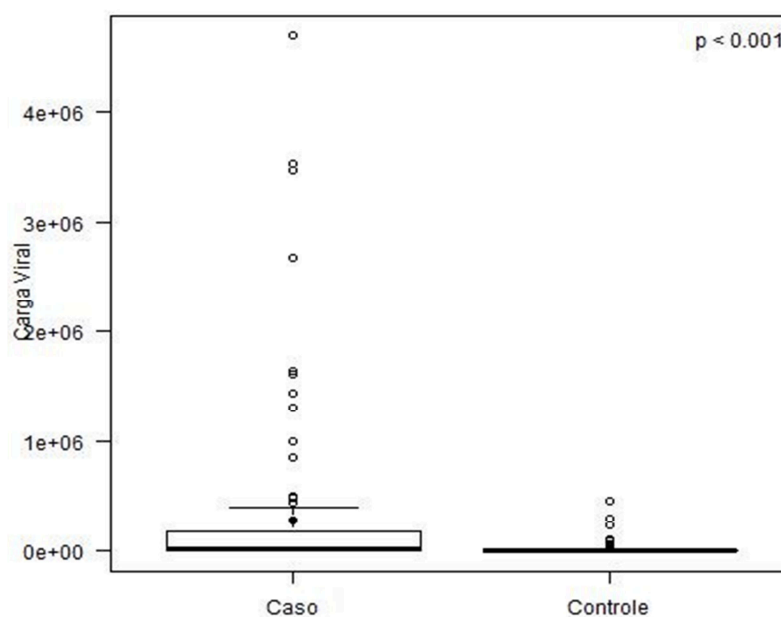
**Tabela 12** – Carga viral por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
<b>Caso</b>	<b>120</b>	275906,29	747695,45	40	22423	4694500	<0,001
<b>Controle</b>	<b>120</b>	16099,85	55976,77	40	51,5	456806	

Observa-se que tanto a média como a mediana apontam para valores significativamente mais elevados entre os Casos  $p < 0,001$ , evidenciando que a condição imunológica baseada na carga viral das pessoas com HIV e colonizadas por *Staphylococcus aureus* é diferente entre as amostras.

Essa diferença evidente da distribuição da carga viral entre os grupos é representada na Figura 7 com o uso do *Blox spot*.

Figura 7 – Carga viral por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon Ribeirão Preto-SP, 2013-2015



Fonte: Dados do autor (2017).

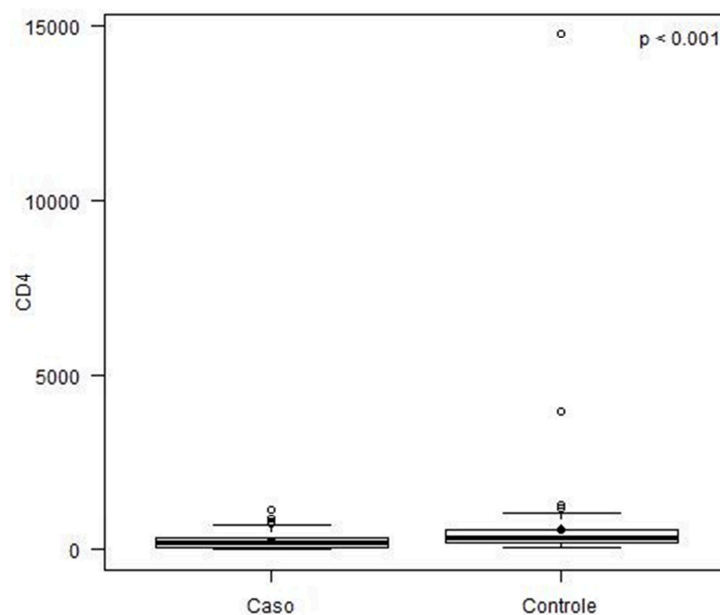
Para a contagem de células T-CD4<sup>+</sup> a condição foi similar, com evidências de que distribuição da contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> é diferente entre os grupos (Tabela 13 e Figura 8).



**Tabela 13** – Contagem de LT-CD4<sup>+</sup> por grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon para amostras independentes. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015

Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
<b>Caso</b>	<b>120</b>	230,5	224,98	1	182	1142	<0,001
<b>Controle</b>	<b>120</b>	543,3	1375,37	67	331,5	14774	

**Figura 8** – Contagem de LT-CD4<sup>+</sup> de acordo com o grupo e o respectivo resultado do teste de Wilcoxon. Ribeirão Preto-SP, 2013-2015



Fonte: Dados do autor (2017).

## *7. Discussão*

---

## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo identificar fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids, destaca-se que algumas evidências encontradas nesta investigação corroboram com estudos anteriores, contudo, também identificou-se fator de risco pouco explorado pela literatura.

Todos os resultados estão discutidos e fundamentados na seção 7.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde e 7.2 Fatores associados com a colonização nasal, conforme dados previamente apresentados.

### 7.1 Dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de saúde

O sexo masculino foi prevalente nesta investigação, bem como em estudo prévio (DELORENZE et al., 2013), além disso, representa a maior proporção dos casos notificados de aids e de infecção pelo HIV (BRASIL, 2016).

A respeito da idade, de forma expressiva, destaca-se a prevalência da população com 50 anos ou mais nos grupos Caso e Controle, sendo respectivamente representados por 20,0% e 27,5%, corroborando com descrições mundiais sobre o envelhecimento das pessoas vivendo com HIV/aids.

Relato anterior identificou que indivíduos com HIV da faixa etária 70 a 79 anos apresentavam maior colonização por *Staphylococcus aureus* embora não tenha verificado significância estatística ( $p=0,59$ ) (GEBREMEDHN et al., 2016).

Levantamento realizado no Estado de Borno, na Nigéria, identificou prevalência de 21,0% de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas com HIV onde a maioria (38,1%) estava na faixa etária entre 31 e 40 anos, seguida de 21 a 30 anos (35,7%) (OKWORI, 2014), corroborando com nosso estudo, onde a faixa etária predominante foi de 30 a 39 anos em ambos os grupos.

Essa mesma faixa etária, de 30 a 39 anos, foi documentada por Gebremedhn et al. (2016), em 41,4% dos participantes do seu estudo, com colonização de 32,5% por *Staphylococcus aureus* (2,4% MRSA), com os isolados distribuídos em: 50,6% nasal, 34,6% garganta e 14,8% presente em ambos.

Sobre a etnia, estudo similar obteve maioria de PVHA negras (69,0%), em uso de antirretroviral (87,0%), com cargas virais indetectáveis (73,4%), e média de

contagem de células T-CD4<sup>+</sup> de 487 células/mm<sup>3</sup>, sendo de 15,4% a prevalência de MRSA, predominantemente nas narinas (59,7%) dos 500 participantes (FARLEY et al., 2015).

Comparado ao nosso estudo, a etnia e a carga viral foram diferentes, de relato anterior sendo que a maioria dos participantes eram brancos, tanto nos Casos (74,2%) quanto nos Controles (62,5%), e apresentavam carga viral detectável em 63,3% dos Casos e 70,0% dos Controles, com contagem de LT-CD4<sup>+</sup> já o uso de antirretroviral foi prevalente entre Casos e Controles, 51,7% e 70,0%, respectivamente.

Corroborando com nossos resultados, sobre a categoria de exposição, a maioria foi representada por heterossexuais, assim como no Brasil, que até o ano de 2015 a distribuição percentual dos casos de aids, foi de 44,4% entre heterossexuais e de 27,8% entre homossexuais/homem que fazem sexo com homens (SÃO PAULO, 2016).

Entre as pessoas com HIV 70,2% eram homens, dos quais 25,2% de homem que fazem sexo com homem (HSH), com média de idade de 46,2 anos (DP± 9 anos) (OLIVA, 2013).

Pela legislação, a partir de 2013 a educação básica deve ser realizada dos quatro aos dezessete anos e está organizada em pré-escola, ensino fundamental e ensino médio (BRASIL, 2013).

Portanto, nessa pesquisa entende-se que o termo utilizado: Ensino primário refere-se ao atual Ensino Fundamental, o qual no Brasil corresponde aos oito primeiros anos de estudo e o Ensino secundário equivale ao Ensino Médio, representado por três anos de estudo.

Baseado nessa afirmação, evidencia-se a baixa escolaridade dos participantes da pesquisa, sendo que a maioria dos 48,% dos Casos e 61,7% dos Controles relataram ter concluído o Ensino Primário Completo.

Ruffing et al. (2017), compararam o perfil epidemiológico molecular de *Staphylococcus aureus* isolados provenientes de pessoas da África Subsaariana e Alemanha, e encontraram entre os carreadores que 47,0% (280/600) eram do sexo masculino, distribuídos em 44,0% (132/300) africanos e 49,0% (148/300) alemães, e um total de 2,0% (14/600) apresentaram história de internação hospitalar nos últimos seis meses, dados diferentes foram identificados nesta pesquisa, onde a maioria eram homens e apresentaram história de internação.

Relacionados à dentição, 52,0% dos participantes classificados como “Caso” apresentaram dentes próprios e 31,0% usavam prótese parcial, enquanto dentre os participantes “Controle” essa prevalência foi de 49,0% e 24,0% respectivamente. Entre o grupo “Caso” e o grupo “Controle” o uso da escova de dente foi igualmente distribuído, sendo de 96,0%. Àqueles que usavam escova de dente e realizava troca periódica a cada 30 dias foi de 15,0% entre os “Casos” e 22,0% entre os “Controles”, destacando-se que 27,0% dos “Casos” realizavam a troca da escova de dente com intervalo igual ou superior a quatro meses.

Estudo identificou que a taxa de colonização ambiental próxima aos pacientes sabidamente colonizados por MRSA foi mais elevada (25,4%) quando comparada ao ambiente próximo aos pacientes não colonizados (20,2%), tendo 37,5% de contaminação por MRSA na parte debaixo da cama e 19,9% dos monitores contaminados por MRSA (HARDY et al., 2006).

Os estafilococos se disseminam facilmente entre os seres humanos, seja por contato direto com profissionais da saúde, ou de forma indireta pelo ambiente contaminado, pois são altamente resistentes podendo sobreviver por meses em fômites (KLUYTMANS; STRUELENS, 2009).

Considerando estes dados levantados de objetos inanimados e ambiente, e classificando a escova de dente como tal, podemos sugerir uma possível contaminação desta e a sua participação na colonização pelo *Staphylococcus aureus* das pessoas com HIV/aids.

Infelizmente, nenhuma investigação referente à dentição, uso e troca de escova de dente versus a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, foi encontrado, lembrando que no presente estudo, o valor  $p=0,502$  não apresentou significância estatística.

Sobre o tempo de diagnóstico do HIV e o uso de antirretroviral, dados similares foram apresentados em pesquisa com 322 participantes com mediana de 9,4 anos (2,7 – 17,4) de tempo de HIV, e 58% estavam em uso de antirretroviral (CRUM-CIANFLONE et al., 2015).

Quanto à situação imunológica, estudo descreveu contagem de LT-CD4<sup>+</sup> com média de 493 células/mm<sup>3</sup> (DP± 144,2 células/mm<sup>3</sup>), média de carga viral foi 130.352 (cópias/mL), uso de antirretroviral observado em 98,4% dos pacientes, uso de Bactrim foi de 16,0%, uso de antibioticoterapia e/ou hospitalização esteve presente em 15,2% dos participantes com HIV (OLIVA et al., 2013).

Similar ao encontrado no grupo Controle do nosso estudo, Jaliff et al., (2014) identificaram entre os indivíduos com infecção por HIV, contagem de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> de 243 (47-421) células/mm<sup>3</sup>.

Em relação à carga viral do HIV, pesquisa similar, isolou *Staphylococcus aureus* de 50,0% dos casos com contagem de LT-CD4<sup>+</sup> <200 células/mm<sup>3</sup>, sendo identificada resistência à metilicina em 6,0% desse indivíduos (KOPTAL et al., 2016).

Embora haja relato de que as características comportamentais, clínicas, virológicas ou imunológicas não apresentassem associação significativa com colonização por *Staphylococcus aureus* em estudo anterior (GIULIANI et al., 2010), nesse estudo, foram identificados resultados diferentes em relação a condição imunológica, lembrando que dois importantes marcadores da situação imunológica da pessoa com HIV/aids, carga viral e LT-CD4<sup>+</sup> foram associados ao risco para colonização nasal.

O uso de antimicrobianos tem relevância pela relação estreita com o problema da resistência microbiana e nessa investigação esteve presente na maioria dos Casos e dos Controles, e a prevalência de MRSA nos Casos de um estudo que comparou a colonização por *Staphylococcus aureus* em pessoas com HIV e sem HIV, identificou 8,0% MRSA (10/120) dos isolados provenientes de participantes com HIV (p=0,04) quando comparados aos participantes sem HIV, e para os demais antibióticos testados destaca-se a penicilina (94,0%); a eritromicina (44,0%) e o sulfametoxazol-trimetoprim (25,0%) (MILLER et al., 2003).

Lee et al., (2005), não observaram isolados com resistência à vancomicina, à rifampicina e à gentamicina, sendo resistentes à ciprofloxacino (90,3%), eritromicina (83,9%), tetraciclina (35,5%) e levofloxacino (25,8%), a similaridade com o nosso estudo se deu com a sensibilidade à vancomicina, e a resistência em menor escala à eritromicina, ciprofloxacino e tetraciclina.

Outro estudo que encontrou baixa suscetibilidade aos antibióticos betalactâmicos testados em cepas de MRSA, como penicilina (97,7%), ampicilina (93,8%) seguida da tetraciclina (85,9%) e ciprofloxacino (78,1%) foi desenvolvido no Irã (GOUDARZI et al., 2017).

Isolados de MRSA, apresentaram 95,0% de suscetibilidade à clindamicina, 6% por cento à eritromicina, 60,0% às fluoroquinolonas, 92,0% à tetraciclina e 100% à rifampicina e sulfametoxazol-trimetoprim (MORAN et al., 2006).

Kraef et al., (2015) compararam *Staphylococcus aureus* de pacientes com

HIV (n = 56) e controles saudáveis (n = 69) e relataram que as taxas de resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim foram ligeiramente maiores (57,1%) nos isolados de pacientes com HIV, além da resistência observada à Penicilina (92,9%) e a Tetraciclina (46,4%).

Corroborando com parte dos nossos achados, estudo relatou, em pessoas com HIV, elevada percentagem de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à eritromicina (27,3%), ofloxacina (45,5%), ciprofloxacino (59,1%) e sulfametoxazol-trimetoprim (77,3%) (KOPTAL et al., 2016).

Apesar do percentual de resistência e sensibilidade aos antibióticos apresentarem discreta diferença entre eles, nota-se uma tendência a um padrão de resistência do *Staphylococcus aureus*, com isso, podemos sugerir que medidas de controle do uso de tais medicamentos colaborariam com programas de resistência antimicrobiana.

## 7.2 Fatores associados com a colonização nasal

Vários fatores são descritos como associados ao aumento do risco de colonização e infecção em pessoas com HIV, dentre eles estão a baixa contagem de células T-CD4<sup>+</sup>, alta carga viral, comportamentos sexuais de risco, além do histórico de hospitalização e uso recente de antimicrobianos (McDONALD et al., 2003; MILLER et al., 2003; SZUMOWSKI et al., 2009; RAMSETTY et al., 2010).

A etnia branca foi identificada no presente estudo como fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, bem como, descrito em estudo anterior, onde 54,3% eram caucasianos, com idade mediana de 42 anos, parceria sexual presente em 50,6% dos indivíduos com HIV e a carga viral foi detectável em 56,8% (CRUM-CIANFLONE et al., 2015).

Corroborando com achados do presente estudo, o uso prévio de antibiótico ou a hospitalização não apresentaram significância estatística com a colonização nasal. (OLIVA et al., 2013).

Achados de Zervou et al., (2014) apontaram que a hospitalização nos 12 meses anteriores a coleta foi associada a um risco de 3,1 vezes para colonização por MRSA (RR 3,11; IC 95% 1,62 – 5,98), além do relato de prisão, anterior ou atual, aumentando o risco (RR 1,77; IC95% 1,26 – 2,48) em pessoas com HIV.

Além da hospitalização nos últimos seis meses (ORa 9,97; IC 95% 2,69 –

36,87), a presença de dispositivo percutâneo no último ano (ORa 20,69; IC 95% 8,75 – 48,96) também foi fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* (GEBREMEDHN et al., 2016).

A baixa contagem de LT-CD4<sup>+</sup>, carga viral elevada e o uso de cateter venoso central em PVHA apresentaram risco aumentado para a ocorrência de bacteremia, tendo o *Staphylococcus aureus* como uma das principais bactérias associadas (YEHIA, 2011), bem como, em nosso estudo, exceto pelo uso de dispositivo intravenoso, onde não evidenciamos associação.

A baixa contagem de LT-CD4<sup>+</sup> também foi relacionada ao estado de carreador nasal persistente de *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV (OLALEKAN, 2016, McDONALD, 2003).

A colonização perigenital por *Staphylococcus aureus* em indivíduos com HIV foi associada a infecção recente por sífilis (RR 4,63; IC95% 1,01 – 21,42) (CRUMCIANFLONE et al., 2015).

A contribuição inovadora do nosso estudo refere-se a identificação das infecções oportunistas como fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids, havendo poucas publicações disponíveis que relatem como preditor para a colonização a ocorrência de infecções oportunistas (HIDRON et al., 2005; HIDRON et al., 2008; LEE et al., 2013).

Várias pesquisas relacionam outros fatores de risco, como hospitalização prévia, uso prévio de antibiótico, histórico de encarceramento, dentro outros, e não os poucos relatos referentes às infecções oportunistas possam ter com a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* (VILLACIAN et al., 2004; HIDRON et al., 2010; HIDRON et al., 2011; SHET et al., 2009; DHURIA et al., 2013; PETERS et al., 2013; BEFUS et al., 2016; ADESIDA, 2017).

Estudo identificou *Staphylococcus aureus* em 36,9% dos participantes com HIV, sendo 25,5% em sítio nasal e 11,4% em região faríngea; destes 72,3% eram do sexo feminino, 67,4% apresentaram internação nos seis meses anteriores à coleta, e 75,9% haviam usado algum antimicrobiano, além disso, o uso da terapia antirretroviral no momento da inclusão dos participante foi de 34,8% (KRAEF et al., 2015).

Identificamos que o uso de antirretroviral sugere proteger as pessoas vivendo com HIV/aids da colonização nasal por *Staphylococcus aureus*.



Apontados como possíveis fatores de proteção temos o uso contínuo do sulfametoxazol-trimetoprim e o uso de antirretroviral, porém com menor número de estudos que embasem essa relação (CENIZAL et al., 2008; SZUMOWSKI et al., 2009).

Contudo, há relato de que a terapia antirretroviral atual (RR 1,02; IC 95% 0,64-1,63) ou o uso de sulfametoxazol-trimetoprim (RR 1,45; IC 95% 0,69-3,03) não impactaram o risco de transporte de MRSA (ZERVOU et al., 2014).

Como avaliado neste estudo, o uso de antirretrovirais ou sulfametoxazol-trimetoprim também não diferiu significativamente entre as pessoas com HIV na presença ou ausência de colonização (POPOVICH et al., 2012).

Entretanto, o uso de sulfametoxazol-trimetoprim foi associado à proteção para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pacientes com HIV acompanhados ambulatorialmente (CENIZAL et al., 2008).

Os indivíduos infectados pelo HIV estão em maior risco de transporte do *Staphylococcus aureus*, em comparação com indivíduos não infectados pelo HIV, e ainda sugere que, ao eliminarmos o transporte em indivíduos imunocomprometidos, as infecções causadas por *Staphylococcus aureus* também podem ser minimizadas (KOPTAL et al., 2016).

Como fator de proteção para a colonização em diferentes regiões do corpo, pesquisa aponta o uso de sabão antibacteriano (RR 0,50; IC95% 0,32 – 0,78) durante o banho diário em indivíduos com HIV (CRUM-CIANFLONE et al., 2015).

Em nosso estudo observamos que a utilização do antirretroviral foi fator de proteção para a não colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em PVHA.

## *8. Conclusão*

---

## 8 CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste estudo permitiu o alcance de todos os objetivos propostos, a resposta a cada um deles foi obtida, e todas as hipóteses foram estatisticamente testadas.

As respostas que obtivemos foram organizadas conforme proposto pelas hipóteses e objetivos sendo descritas na sequência desta seção.

- ✚ Os fatores de risco para a colonização por *Staphylococcus aureus* nas PVHA, pelo modelo final de regressão foram: etnia, carga viral, contagem de LT-CD4<sup>+</sup>, uso de antirretroviral e infecção oportunista.
- ✚ O sexo masculino e a etnia branca foram predominantes tanto no grupo de Casos como no grupo de Controles;
- ✚ Pessoas vivendo com HIV/aids que se autodeclararam de etnia branca apresentaram 1,85 vezes o risco de estar colonizado nasal por *Staphylococcus aureus* quando comparadas aquelas que se autodeclararam de etnia negra.
- ✚ Pessoas vivendo com HIV/aids e que apresentam carga viral  $\geq 40$  cópias/mL, tem 2,90 vezes o risco de obter presença de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em relação à pacientes com HIV/Aids com carga viral  $\leq 40$  cópias/ mL.
- ✚ Pessoas vivendo com HIV/aids com contagem de células T-CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup> tem 2,71 vezes o risco de obter a presença de colonização nasal por *Staphylococcus aureus* quando comparadas às pessoas vivendo com HIV/aids e tem contagem de células T-CD4<sup>+</sup>  $> 200$  células/mm<sup>3</sup>.
- ✚ A presença de infecções oportunistas nas pessoas vivendo com HIV/aids é fator de risco para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* com o risco de 2,09 vezes quando comparadas aquelas sem infecção oportunista.
- ✚ O uso de terapia antirretroviral foi evidenciada como fator de proteção para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids.

✚ O *Staphylococcus aureus* foi resistente principalmente aos antibióticos: oxacilina, penicilina, eritromicina e clindamicina. Todos os isolados foram sensíveis à vancomicina.

Por tudo, concluímos que a contagem de LT-CD4<sup>+</sup> < 200 cél/mm<sup>3</sup>, a carga viral detectável, e a presença de infecção oportunista revelaram-se preditores para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* nas pessoas vivendo com HIV/aids deste estudo.

Portanto, o presente estudo destaca a importância do monitoramento das pessoas vivendo com HIV/aids em relação ao seu estado de colonização nasal para o *Staphylococcus aureus*, com o intuito de minimizar infecções futuras, bem como, complicações relacionadas à própria infecção pelo HIV.

## 9. Considerações finais

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela patogenicidade do *Staphylococcus aureus* e as características de colonização nasal nas pessoas vivendo com HIV/aids, bem como, os fatores de risco associados identificados neste estudo, sugerimos que a prática assistencial considere a realização de triagem para este patógeno, além de medidas de controle na promoção do cuidado.

Contudo, ressaltamos a importância de variáveis como “Sexo”, “Histórico de internações”, “tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV” e “Uso de Antimicrobianos” podem ser relevantes para a colonização nasal por *Staphylococcus aureus*, pois sabemos que pessoas do sexo masculino buscam menos os serviços de saúde, as internações fazem com que as PVHA entrem em contato com o ambiente hospitalar, que sabidamente há riscos ambientais de contaminação, o tempo de diagnóstico pode ter relação com a continuidade do tratamento e consequências na condição imunológica das PVHA, e o uso de antimicrobianos pode alterar a microbiota natural das pessoas de um modo geral.

Assim, não descartamos a participação de tais variáveis na cadeia epidemiológica da transmissão do *Staphylococcus aureus*, acreditando que fatores como: viés de memória ou informações inexistentes, possam ter influenciado no resultado final.

Melhorar a condição imunológica dessa população pode ser uma estratégia para minimizar a colonização, bem como, diagnosticar precocemente a infecção pelo HIV e realizar acompanhamento clínico poderá impactar na redução das infecções oportunistas e consequentemente da colonização por *Staphylococcus aureus*.

Medidas de monitoramento de microrganismos patogênicos, de importância clínica certamente serão aliadas do cuidado à saúde da pessoa vivendo com HIV/aids.

Pesquisas futuras em relação ao desfecho da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids, como possíveis manifestações infecciosas e a sua relação com a colonização, além da, identificação do patógeno em outros sítios anatômicos fazem-se necessárias, podendo contribuir para o rastreamento e o manejo do *Staphylococcus aureus*.

---

*Referências*

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E.. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. **Nature**. v. 146, n. 3713, p. 837-42, 1940. Disponível em: < Acesso em: 23 abr. 2017.

ADESIDA, S. A. et al. Staphylococcal bacteraemia among human immunodeficiency virus positive patients at a screening center in Lagos, Nigeria. **Beni-Suef Univ. J. Basic. Appl. Sci.** 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjbas.2016.08.006>> Acesso em: 13 fev. 2017.

AL-HAMAD, A. The need for antimicrobial stewardship: a public health concern. **J Infect Pub Health**. v. 7, n. 2, p. 174-5, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2013.05.008>> Acesso em: 10 mar. 2015.

ALISSON, V. D.; HOBBS, B. C. An inquiry into the epidemiology of pemphigus neonatorum. **Br Med J**. v. 2, n. 4513, p. 1-7, 1947. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20248150>> Acesso em: 22 abr. 2017.

AL RAWAHI, G. N. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among injection drug users: six years later. **J Clin Microbiol**. v. 46, n. 2, p. 477-9, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039800>> Acesso em: 11 abr. 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015**. Brasília, DF: ANVISA, 2016a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTES. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2016-2020). Brasília, DF: ANVISA, 2016b.

ARGYROUS, G. Métodos estatísticos para análise de dados em saúde. In: SAKs, M.; ALLSOP, J. **Pesquisa em saúde: métodos qualitativos, quantitativos e mistos**. São Paulo: Roca, 2011.

AYLIFFE, G. A. J. Recommendations for the control Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). World Health Organization, 1996.

BARBER, M.; ROZWADOWSKA-DOWZENKO, M. Infection by Penicillin-Resistant *Staphylococci*. **Lancet**. V. 252, n. 6530, p. 641-4, 1948a. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(48\)92166-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(48)92166-7/abstract)> Acesso em: 23 abr. 2017.

BARBER, M. Sensitisation of penicillin-resistant *Staphylococci*. **Lancet**. 1948b.

BARBER, M. Methicillin-resistant *staphylococci*. **J. Clin. Pathol**. V. 14, p. 385-93,



1961.

BMJ. British Medical Journal. The Spread of *Staphylococcal* infection. v. 2, p.19. London, July 5, 1947. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/2/4513/19.full.pdf>> Acesso em: 22 abr. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Investigação e controle de bactérias multirresistentes**. Brasília: ANVISA, 2007. 21p.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para assuntos jurídicos . **Lei nº 12.796, de 4 de abril de 2013**. Altera a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996, que estabelece as Diretrizes e bases da educação nacional, para dispor sobre a formação dos profissionais da educação e dar outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 05 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 9 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**. Ano V, nº 1, 27<sup>a</sup> a 53<sup>a</sup> semanas epidemiológicas, julho a dezembro de 2015. Ano V, nº 1, 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup>, semanas epidemiológicas, janeiro a junho de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BIEDENBACH, D. J.; MOET, G. J. JONES, R. N. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 50, n. 1, p. 59-69, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380279>> Acesso em: 20 abr 2011.

BISDORFF, B.; et al. MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. **Epidemiol infect.** v. 140, n.10, p. 1800-8, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0950268811002378>> Acesso em: 22 abr. 2017.

BEFUS, M. B. et al. HIV and colonization with *Staphylococcus aureus* in two maximum-security prisons in New York State. **J Infect.** v. 73, n. 6, p.568-77, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592264>> Acesso em: 07 jan 2017.

CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. *Pneumocystis* pneumonia. Los Angeles. **MMWR.** v. 30, p. 250-2, 1981.

CDC. 1993 Revised classification for HIV infection and expanded surveillance case

definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR**. v. 41, n. RR-17, p.1-19, 1992.

CDC. Update: impact of the expanded AIDS case definition for adolescents and adults on case reporting -- United States, 1993. **MMWR**. v. 43, n. 9, p. 160-70, 1993.

CHACKO, J.; KURUVILA, M.; BHAT, G. K. Factors affecting the nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in human immunodeficiency virus-infected patients. **Indian J Med Microbiol**. V. 27, n. 2, p. 146-8, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384039>> Acesso em: 07 abr. 2012.

CHAIN, E.; et al. Penicillin as a chemotherapeutic agente. **Lancet**. v. 236, n. 6104, p. 226-8, 1940. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601087281>> Acesso em: 23 abr. 2017.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S21 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-First Informational Supplement, v. 31, n. 1, 2011.

CENIZAL, M. J. et al. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization in HIV-infected ambulatory patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**. V. 48, n. 5, p. 567-71, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645516>> Acesso em: 29 out. 2012.

CETIN, E. T.; ANG, Ö. Staphylococci resistant to Methicillin ("Celbenin"). **Br Med J**. v. 2, p. 51-2, 1962. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/2/5296/51.3>> Acesso em 23 abr. 2017.

CONCEIÇÃO, T.; DE LENCASTRE, H.; AIRES-DE-SOUSA, M. Frequent isolation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 among healthy pigs in Portugal. **PLoS ONE**. V. 12, n. 4, p. e0175340, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175340>> Acesso em: 11 abr. 2017.

COREA, E.; SILVA, T.; PERERA, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence, incidence and risk factors associated with colonization in Sri Lanka. **J Hosp Infection**. V. 55, n. 2, p. 145-8, 2003. Disponível em: <> Acesso em:

CRUM-CIANFLONE, N.; WEEKES, J.; BAVARO, M. Recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons: incidence and risk factors. **AIDS Patient Care STDS**, v.23, n.7, p. 499-502, 2009. Disponível em: <> Acesso em:

CRUM-CIANFLONE, N. F.; WANG, X.; WEINTROB, A.; LALANI, T.; BAVARO, M.; OKULICZ, K. M.; et al. Specific Behaviors Predict *Staphylococcus aureus* Colonization and Skin and Soft Tissue Infections Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. **Open Forum Infect Dis**. v. 2, n. 2, ofv034, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380335>> Acesso em: 13 fev. 2017.

DAS, S.; SHIBID, D. R.; VERNON, M. O. The new frontier of diagnostics: molecular

assays and their role in infection prevention and control. **Am J Infect Control**. v. 45, n. 2, p. 158-69, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/28159066/>> Acesso em: 01 fev. 2017.

DeLEO, F. R.; CHAMBERS, H. F. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. **J Clin Invest**. V. 119, n. 9, p. 2464–74, 2009. Disponível em: <> Acesso em:

DELORENZE, G. N. et al. Trends in annual incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in HIV-infected and HIV-uninfected patients. **Epidemiol Infection**. v. 141, n. 11, p. 2392-402, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419708>> Acesso em: 08 mar. 2016.

DOUTHWAITE, A. H.; TRAFFORD, J. A. P. A new synthetic penicillin. **Br Med J**. v. 2, p. 687-90, 1960.

FARIA, N. R. et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. **Science**. V. 346, n. 6205, p.56 -61, 2014. Disponível em: <<http://DOI:10.1126/science.1256739>> Acesso em: 09 jun 2017.

FARLEY, J. E. et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an HIV-positive cohort. **Am J Infect Control**. v. 43, n. 4, p. 329-35, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386874/>> Acesso em: 13 jun. 2015.

FERNANDES, A. T.; FERNANDES, M. O. V.; RIBEIRO FILHO, N. [Org]. **Infecção Hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Atheneu, 2000.

FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **The British Journal of Experimental Pathology**. v. 10, p. 226-36, 1929.

FORBES, G. B. Infection with Penicillin-resistant *Staphylococci* in hospital and general practice. **Br Med J**. V. 2, p. 569-71, 1949.

GARCÍA-ALVAREZ, L. et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. **Lancet Infect Dis** v. 11, n. 8, p. 595–603, 2011. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70126-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70126-8/abstract)> Acesso em: 22 abr. 2017.

GARCÍA-LOZANO, T.; MARTÍ-GONZALEZ, R.; PASCUAL-PLÁ, F. J.; AZNAR-OROVAL, E. Clinical significance of molecular analysis of the chromosomal cassette SCC*mecA* in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. **Med Clin (Barc.)**. v. 145, n. 2, p. 91-2, 2015. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-clinical-significance-molecular-analysis-chromosomal-S2387020615003708>> Acesso em: 21 abr. 2017.

GERSTOFD, J. et al. Severe acquired immunodeficiency in European homosexual

men. **Br Med J.** v. 285, n. 6334, 1982.

GIULIANI, M. et al. No evidence of colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-1-infected men who have sex with men. **Epidemiol. Infect.** V. 138, n. 5, p. 738-42, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109264>> Acesso em: 12 fev. 2017.

GOUDARZI, M. et al. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCCmec, spa, and agr locus types analysis. **Microb Pathog.** V. 104, p. 328-35, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159661>> Acesso em: 04 abr. 2017.

GORWITZ, R. J.; JERNIGAN, D. B.; POWERS, J. H.; JERNIGAN, J. A. **Strategies for Clinical Management of MRSA in the Community:** Summary of an Experts' Meeting Convened by the Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar\\_mrsa\\_ca.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html)> Acesso em: 08 abr. 2016.

GORWITZ, R. J. et al. Changes in the Prevalence of Nasal Colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. **J Infect Dis.** v. 197, n. 9, p. 1226-34, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422434>> Acesso em: 11 abr. 2012.

GORDIS, L. **Epidemiologia.** 2. Ed. Rio de Janeiro: REVINTER, 2004.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; PEREIRA, J. C. R. Late entry into HIV care: lessons from Brazil, 2003 to 2006. **BMC Infect Dis.** v. 12: 99, 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/99>> Acesso em: 16 ago. 2016.

GRØNTVEDT, C. A. et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Humans and Pigs in Norway: A “One Health” Perspective on Introduction and Transmission. **Clin Infect Dis.** v. 63, n. 11, p. 1431-8, 2016. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/>> Acesso em: 03 jan. 2017.

HAIR JR., J. F. et al. **Análise multivariada de dados.** 6a. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HARDY, K. J. et al. A study of relationship between environmental contamination with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* V. 27, n. 2, p.127-132, 2006.

HARE, R. THOMAS, C. G. A. The transmission of *Staphylococcus aureus*. **Br Med J.** v. 2, n. 4997, p. 840-4, 1956. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/2/4997>> Acesso em: 23 abr. 2017.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. **Epidemiology in Medicine.** 5. Ed. Boston: Little, Brown and Company, 1987.

HIDRON, A. I. et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence

of community-associated MRSA nasal carriage. **Clin Infect Dis.** v. 41, n. 2, p. 159-166, 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983910> > Acesso em: 01 jul. 2011.

HIDRON, A. I. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. **Infection Control and Hospital Epidemiology.** v. 29, n. 11, p. 996 – 1011, 2008. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/10.1086/591861>> Accessed: 09 mar. 2016.

HIDRON A. I.; KEMPKER, R.; MOANNA, A.; RIMLAND, D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. **Infection and Drug Resistance.** v.3, p. 73-86, 2010.

HIDRON, A. I.; MOANNA, A.; RIMLAND, D. The rise and fall of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in HIV patients. **AIDS.** v.25, n.7, p. 1001-3, 2011.

HUANG, H. et al. Injecting drug use and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 60, n. p. 347-50, 2008. Disponível em: <> Acesso em:

ITO, T. et al. Guidelines for Reporting Novel *mecA* Gene Homologues. October 2012 **Antimicrob Agents Chemother.** v. 56, n. 10, p. 4997 – 9, 2012. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/56/10/4997.full>> Acesso em: 21 abr. 2017.

JALIFF, B. S. et al. Outcome and reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in individuals with and without HIV-1 infection: a case–control study. **Br Med J. Open.** V. 4, n. 4, p. E004075, 2014. Disponível em: <> Acesso em:

JEVONS, M. P. “Celbenin” – resistant staphylococci. **Br Med J.** v. 1, n. 5219, p. 124-125, 1961. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1952888/> Acesso em: 23 abr 2017.

KATAYAMA Y, ITO T, HIRAMATSU K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 44, n. 6, p. 1549–55, 2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10817707>> Acesso em: 19 jul. 2011.

KIRBY, W. M. M. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. **Science.** v. 99, n. 2579, p. 452-3, 1944. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17798398>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

KLEIN, E. SMITH, D. L.; LAXMINARAYAN, R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005. **Emerging Infectious Diseases.** v. 13, n. 12, p. 18-40-6, 2007. Disponível em: <[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/12/07-0629\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/12/07-0629_article)> Acesso em: 15 fev 2015.

KLEVENS, R. M. et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. **JAMA**. v. 298, n. 15, p. 1763-71, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940231>> Acesso em: 19 nov. 2013.

KLUYTMANS, J.; BELKUM, A. van; VERBRUGH, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 10, n. 3, p. 505-20, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227864>> Acesso em: 31 out 2011.

KLUYTMANS, J.; STRUELENS, M. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital. **Br Med J**. v. 338:b364, p. 532-7, 2009; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213761>> Acesso em: 15 fev. 2012.

KOENIG, D. W.; KORIR-MORRISON, C.; HOFFMAN, D. R. Transfer efficiency of *Staphylococcus aureus* between nitrile exam gloves and nonporous fomites. **Am J Infect Control**. v. 44, n. 2, p. 245-6, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549663>> Acesso em: 03 jan. 2017.

KOPTAL, R. et al. Incidence and Risk Factors of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* in HIV-infected Individuals in Comparison to HIV-Uninfected Individuals: A Case-Control Study. **HIV Clinical Management**. v. 15, n. 2, p. 141-7, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331220>> Acesso em: 28 jul. 2016.

KRAEF, C. et al. Co-detection of Panton-Valentine leukocidin encoding genes and cotrimoxazole resistance in *Staphylococcus aureus* in Gabon: implications for HIV-patients' care. **Front. Microbiol.** v. 6, n. 60, 2015. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2015.00060/full>> Acesso em: 13 fev. 2017.

KRISHNAMURTHY, V.; SAHA, A.; RENUSHRI, B. V.; NAGARAJ, E. R. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage, Antibiotic Resistance and Molecular Pathogenicity among Healthy Individuals Exposed and Not Exposed to Hospital Environment. **J Clin Diagn Res**. v. 8, n. 7, p. DC04-DC08, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149069/>> Acesso em: 22 fev. 2015.

LARSEN, M. V. et al. Major but differential decline in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study\*. **HIV Med**. V. 13, n. p.45–53, 2012. Disponível em: <> Acesso em:

LEE, N. E. et al. Risk factors for community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among HIV-positive men who have sex with men. **Clin Infect Dis**. v. 40, n. 10, p. 1529–34, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15844078>> Acesso em: 11 abr. 2016.

LEONARD, F. C.; MARKEY, B. K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. **The Veterinary Journal**. v.175, n. 1, p. 27-36, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215151>> Acesso em: 22 abr 2017.

MACCABE, A. F.; GOULD, J. C.; FORFAR, J. O. Erythromycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Lancet**. v. 278, n. 7192, p. 7-9, 1961. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673661927039>> Acesso em: 24 abr. 2017.

MAIDEN, M. C. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 95, n. 6, p. 3140-5, 1998. □ Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/95/6/3140>> Acesso em: 05 dez 2016.

MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases**. 7 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. V. 2. p. 2543-68.

MARRA, A. R. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective Nationwide Surveillance Study. **J Clin Microbiol.** v. 49, n. 5, p. 1866-71, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411591>> Acesso em: 17 out. 2013.

MARTIN, T. D. M.; WHITEHEAD, J. E. M. Carriage of penicillin-resistant staph. *Pyogenes* in healthy adults. **Br Med J.** v. 1, n. 4595, p. 173-5, 1949. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2049423/>> Acesso em: 23 abr. 2017.

MATHEWS, W. C. et al. Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. **J Acquir Immune Defic Syndr.** V. 40, n. 2, p. 155-60, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186732>> Acesso em: 04 out. 2012.

McDONALD, L. C. et al. Colonization of HIV-infected outpatients in Taiwan with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. **Int J STD AIDS.** V. 14, n. 7, p. 473-7, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12869228>> Acesso em: 13 fev. 2017.

MIAO, J. et al. Current methodologies on genotyping for nosocomial pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbial Pathogenesis*. v. 107, p. 17-28, 2017.

MIKO, B. A. et al. High prevalence of colonization with *Staphylococcus aureus* clone USA300 at multiple body sites among sexually transmitted disease clinic patients: an unrecognized reservoir. **Microbes Infect.** v. 14, n. 12, p. 1040-3, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662241/>> Acesso em: 03 jan. 2017.

MILLER, L. G.; DIEP, B. A. Colonization, Fomites, and Virulence: Rethinking the Pathogenesis of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* **Clin Infect Dis.** v. 46, n. 5, p. 752-0, 2008. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/40307084>> □ Acesso em: 06 abr 2017.

MOET, G. J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial

Surveillance Program (1998-2004). **Diagn Microbiol Infect Dis.** v. 57, n. 1, p. 7-13, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17059876>> Acesso em: 20 abr. 2011.

MOLTON, J. S. et al. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. **Clin Infect Dis.** v. 56, n. 9, p. 1310-8, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334810>> Acesso em: 02 mai. 2016.

MONECKE, S. et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **PloS One.** V. 6, n. 4, p.e17936, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494333>> Acesso em: 21 fev. 2015.

MORAN, G. J. et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. **N Engl J Med.** V. 355, n. 7, p. 666-74, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914702>> Acesso em: 08 abr. 2017.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica.** 6. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

NEWMAN, T. B.; BROWNER, W. S.; CUMMINGS, S. R.; HULLEY, S. B. Delineando estudos transversais e de caso-controle. In: HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.** 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

OLIVA, A. et al. Study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage in a population of HIV-negative migrants and HIV-infected patients attending an outpatient clinic in Rome. **Ann Ig.** v. 25, 1, 2013.

OGSTON, A. Micrococcus Poisoning. **J Anat Physiol.** v. 17, n. Pt 1, p. 24-58, 1882. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1310127/>> Acesso em: 09 jan. 2017.

OGSTON, A.; WITTE, W. On Abscesses. **Reviews of Infectious Diseases.** v. 6, n. 1, p. 122-8, 1984. Reprinted Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/4453267>> Acesso em: 06 abr. 2017.

PADOVEZE, M. C. et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in HIV outpatients: persistent or transient? **Am J Infect Control.** v. 36, n. 3, p. 187-91, 2008. Disponível em: <> Acesso em:

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de Bioestatística.** São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PARKER, M. T.; JEVONS, M. P. A Survey of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Postgrad Med J.** v. 40(Suppl): S170-8, 1964. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2483088/>> Acesso em: 23 abr. 2017.

PATERSON, G. K.; HARRISON, E. M.; HOLMES, M. A. The emergence of *mecC*



methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Trends in Microbiol.** v. 22, n. 1, p. 42-7, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989053/>> Acesso em: 15 fev 2017.

PETERS, P. J. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the groin and risk for clinical infection among HIV-infected adults. **Emerging Infectious Diseases.** V. 19, n. 4, p. 623 - 9, 2013. Disponível em: < [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/4/12-1353\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/4/12-1353_article)> Acesso em: 04 jan 2017.

PETERSDORF, S. et al. A Novel Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Type XI Primer for Detection of *mecC*-Harboring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Directly from Screening Specimens. **J Clin Microbiol.** v. 53, n. 12, p. 3938-41, 2015.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; DOERN, G. V.; KUGLER, K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). **Antimicrob Agents Chemother.** V. 42, n. 7, p. 1762-70, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661018>> Acesso em: 19 mai. 2012.

PINHO, M. G.; DE LENCASTRE, H.; TOMASZ, A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant staphylococci. **Proc Natl Acad Sci USA.** V. 98:10886–91, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517340>> Acesso em: 15 fev. 2014.

PITTET, D. et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. **Lancet Infect Dis.** v. 6, p. 641-52, 2006.

POPOVICH, K. J. Et al. Anatomic Sites of Colonization with Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Infect Control Hosp Epidemiol.** v. 35, n. 9, p. 1192-4, 2014. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/10.1086/677627>> Acesso em: 13 jun. 2015.

POPOVICH, K. J. et al. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in High-Risk Groups of HIV-Infected Patients. **Clin Infect Dis.** v. 59, n. 9, p. 1296-303, 2012. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/>> Acesso em: 19 jun. 2012.

QI, et al. Etiology and clinical features of 229 cases of bloodstream infection among Chinese HIV/AIDS patients: a retrospective cross-sectional study. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** v. 35, n. 11, p. 1767-70, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502930>>. Acesso em: 13 fev. 2017.

RAMARATHNAM, V. et al. Risk factors for development of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among colonized patients. **Am J Infect Control.** v. 41, n.7, p. 625-8, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290578>> Acesso em: 20 fev. 2015.

RAMSETTY, S. K. et al. Risks for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection among patients with HIV infection. **HIV Medicine**. v. 11, n. 6, p. 389-94, 2010. Disponível em: <> Acesso em:

REINATO, L. A. F. Et al. Colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em indivíduos com HIV/Aids atendidos em um hospital-escola brasileiro. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 21, n.6, p. 1235-39, 2013. Disponível em: <> Acesso em:

REINATO, L. A. F. **Colonização por *Staphylococcus aureus* em indivíduos com HIV/aids internados em um hospital escola do interior paulista**. 2012. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

RELMAN, D. A.; FALKOW, S. A molecular perspective of microbial pathogenicity. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious diseases**. 8<sup>th</sup>. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.

ROSENBAACH, F. J. **Mikro-Organismen**: bei den. Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen. J. F. Bergman, editor. Wiesbaden, Germany. p.1–122, 1884. Disponível em: <<https://archive.org/stream/mikroorganismenb00roseuoft#page/4/mode/2up>> Acesso em: 14 abr. 2017.

RUFFING, U. Et al. Community-Associated *Staphylococcus aureus* from Sub-Saharan Africa and Germany: A Cross-Sectional Geographic Correlation Study. **Sci Rep**. V. 7, n. 1, p. 154, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273954>> Acesso em: 21 mar. 2017.

SADER, H. S. et al. Pathogen Frequency and Resistance Patterns in Brazilian Hospitals: Summary of Results from Three Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 5, n. 4, p. 200-14, 2001.

SADER, H. S. et al. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 8, n. 1, p. 25-79, 2004. Acesso em: 15 jun. 2012.

SÃO PAULO. **Boletim Epidemiológico**, CRT-PE-DST/AIDS/CVE, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2015 ANO XXXII, Nº 1, período de 1º de Julho de 2015 a 30 de Junho de 2016. Anual. São Paulo, 2016. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim\\_2015\\_versao\\_final.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim_2015_versao_final.pdf)> Acesso em: 30 abr. 2017.

SCHLESSELMAN, J. J. **Case Control studies**: design, conduct, analysis. Oxford: University Press, 1982.

SHET, A. et al. Colonization and subsequent skin and soft tissue infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cohort of otherwise healthy adults infected with HIV type 1. **J Infect Dis**. v. 200, n. 1, p. 88-93, 2009. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/>> Acesso em 03 jan. 2017.

SHORE, A. C. et al. Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Type XI Carrying Highly Divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 55, n. 8, p. 3765-73, 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1128/AAC.00187>> Acesso em: 25 jul 2012.

SIEGEL, S.; CASTELLAN Jr., N. J. Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Columbus: McGraw-Hill Humanities, 1988.

SIMON, H. J. The newer Penicillins. **Calif Med.** V. 97, n. 3, p. 135-41, 1962.

SKINNER, D., KEEFER, C. S. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. **Arch Intern Med.** V. 68, n. 5, p. 851-75, 1941. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/547726>> Acesso em: 14 jun. 2012.

STEFANI, S.; GOGLIO, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. **Inter J Infect Dis.** v. 14, S4, p. S19-S22, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843722>> Acesso em: 22 fev. 2015.

STEFANI, S. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and 103ris103ylococcu of typing methods. **Inter J Antimicrob Agents.** V. 39, n. 4, p. 273-82, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230333>> Acesso em: 05 jan. 2017.

STEWART, G. T.; HARRISON, P. M.; HOLT, R. J. Microbiological studies on sodium 6-(2,6dimethoxybenzamido) Penicillanate Monohydrate (BRL1241) in vitro and inpatients. **Br Med J.** v. 2, n. 5200, p. 694-9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098031/pdf/brmedj03040-0042.pdf>> Acesso em: 23 abr. 2017.

SUTHERLAND, R.; CROYDON, E. A. P.; ROLINSON, G. N. Amoxycillin: a new semi-synthetic penicillin. **Br Med J.** v. 3, n. 5817, p. 13-6, 1972. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1788503/>> Acesso em: 23 abr. 2017.

SZUMOWSKI, J. D. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, behavioral risk factors, and skin and soft-tissue infection at an ambulatory clinic serving a large population of HIV-infected men who have sex with men. **Clin Infect Dis.** v. 49, n. 1, p. 118-21, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480576>> Acesso em: 01 fev. 2017.

THOMPSON, R. E. M.; WHITBY, J. L.; HARDING, J. W. Treatment of experimental penicillin-resistant *Staphylococcal* lesions with BRL1241. **Br Med J.** v. 2, p. 706, 1960a.

THOMPSON, R. E. M.; HARDING, J. W.; SIMON, R. D. Sensitivity of *Staphylococcus pyogenes* to benzylpenicillin and BRL1241. **Br Med J.** v. 2, p. 708, 1960b.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TUMBARELO, M. et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. **J Antimicrob Chemother**, v. 50, n. 3, p.375-82, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205062>> Acesso em: 07 abr. 2012.

VYAS, K. J.; SHADYAB, A. H.; LIN, C.D.; CRUM-CIANFLONE, N. F. Trends and Factors Associated with Initial and Recurrent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Skin and Soft-Tissue Infections among HIV-Infected Persons: An 18 Year Study. **J Int Assoc Provid AIDS Care**. v. 13, n. 3, p. 206-13, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603632>> Acesso em: 18 jul 2014.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. InfoGrafics. **Global factsheets 2014**. People living with HIV (all ages). Geneva: UNAIDS. Disponível em: <<https://aidsinfo.unaids.org>> Acesso em: 06 abr. 2016.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Get on the fast-track**: the life-cycle approach to HIV-finding solutions for everyone at every stage of life. Geneva: UNAIDS, 2016.

UTSUI Y, YOKOTA T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 28, p. 397-403, 1985.

van ALEN. et al. In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster. **Veterinary Microbiology**. v. 200, p. 19–24, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.01.021>> Acesso em: 22 abr 2017.

van CLEEF, B. A. G. L. et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans, Europe. **Emerg Infect Dis**. v. 17, n. 3, p.502–5, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392444>> Acesso em: 23 fev. 2015.

VYAS, K. J.; SHADYAB, A. H.; LIN, C. D.; CRUM-CIANFLONE, N. F. Trends and Factors Associated with Initial and Recurrent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Skin and Soft-Tissue Infections among HIV-Infected Persons : An 18-Year Study □ **J Internat Assoc Provid AIDS Care**. v. 13, n. 3, p. 206-13, 2014. <<http://DOI: 10.1177/2325957412473780>> Acesso em: 19 ago 2014.

WALTER, J. et al. Persistence of nasal colonisation with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 among participants of veterinary conferences and occurrence among their household members: A prospective cohort study, Germany 2008–2014. **Veterinary Microbiology**. v. 200, p. 13-8, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.03.015>> Acesso em: 22 abr 2017.

WENZEL, R. P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A Consensus Panel's Definition and Management Guidelines. **Am J Infect Control**. V. 26, n. 2, p.102-10, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9584803>> Acesso em: 23 fev. 2015.

WERTHEIM, H. F. et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. **Lancet Infect Dis.** v. 5, n. 12 p.751–62, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310147>> Acesso em: 22 nov. 2011.

WHO. World Health Organization. **Antimicrobial Resistance: Global report surveillance 2014.** Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <[https://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](https://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)>. Acesso em: 21 fev. 2015.

WHO. World Health Organization. Regional Office for Europe. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. **Infections and infectious diseases: a manual for nurses and midwives in the WHO European Region.** Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2001. Disponível em: <<http://apps.who.int/105ris/handle/10665/107489>> Acesso em: 17 abr 2011.

WHO. World Health Organization. **Global action plan on antimicrobial resistance.** Geneva: Switzerland, 2015.

WILLIAMS, R. E. O. Healthy carriage of *105ris105ylococcus aureus*: its prevalence and importance. **Bacteriol Rev.** V. 27, n. 1, p. 56-71, 1963. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC441169/>> Acesso em: 24 abr. 2017.

WINN JUNIOR, W. C. et al. **Koneman – Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WOOTEN, D. A.; WINSTON, L. G. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. **Respiratory Medicine.** V. 107, p. 1266-70, 2013

YEHIA, B. R. et al. Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine.** v. 12, n. 9, p. 535-43, 2011.

ZANGER, P. Et al. Hormonal Contraceptive Use and Persistent *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage. **Clin Infect Dis.** v. 55, n. 12, p.1625-32, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/cid/cis778>> Acesso em: 17 abr. 2017.

ZERVOU, F. N. et al. Prevalence of and Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in HIV Infection: A Meta-Analysis. **Clin Infect Dis.** v. 59, p. 1302-11, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031291>> Acesso em: 13 jun. 2015.



## GLOSSÁRIO

<b>Carga viral</b>	Quantidade de vírus presente no sangue (WHO, 2001).
<b>Colonização</b>	Crescimento e multiplicação de um microrganismo em superfícies epiteliais do hospedeiro, sem expressão clínica ou imunológica (FERNANDES, 2000).
<b>Contaminação</b>	Presença de agente infeccioso na superfície do corpo, no vestuário e nas roupas de cama, em brinquedos, instrumentos ou curativos cirúrgicos, em outros objetos inanimados ou em substâncias como a água, o leite e os alimentos (BVS, 2017).
<b>Colonização nasal intermitente</b>	Os carreadores com colonização intermitente podem transportar estirpes diferentes ao longo do tempo (KLUYTMANS; BELKUM; VERBRUGH, 1997).
<b>Colonização nasal persistente</b>	Os portadores persistentes são frequentemente colonizados por uma única estirpe de <i>S. aureus</i> durante longos períodos de tempo (KLUYTMANS; BELKUM; VERBRUGH, 1997).
<b>Comensal</b>	Microrganismo que vive naturalmente no corpo humano (RELMAN; FALKOW, 2015).
<b>Fômites</b>	Materiais ou objetos inanimados em que agentes patogênicos podem ser depositados/transportados, como por exemplo, roupas de cama e vestuário (WHO, 2001).
<b>Infecção oportunista</b>	Infecções específicas que normalmente não acometem as pessoas com sistema imunológico saudável, mas podem causar doenças naquelas com imunidade reduzida (WHO, 2001).
<b>LT-CD4<sup>+</sup></b>	Um grupo de células imunes, importantes para imunidade adquirida ou específica, conhecidas como células T (auxiliares), com as quais o HIV é capaz de se ligar antes de infectar a célula (WHO, 2001).





## APÊNDICE 1 – Instrumento de coleta de dados

Prontuário nº: .....	Nº: .....
Data da entrevista:    /    /	Data da Internação:    /    /
1. Sexo: ( ) 1.Masculino    ( ) 2.Feminino	
2. Data nascimento:    /    /	
3. Etnia: ( ) 1.Branca    ( ) 2.Negra    ( ) 3.Amarela	
4. Procedência:	
5. Ocupação nos últimos 6 meses:	
6. Orientação sexual: ( ) 1.Homossexual    ( ) 2.Heterossexual    ( ) 3.Bissexual    ( ) 4.Outro	
7. Escolaridade: ( ) 1.Analfabeto; ( ) 2.Primário incompleto; ( ) 3.Primário completo; ( ) 4.Secundário incompleto; ( ) 5.Secundário completo; ( ) 6.Superior incompleto; ( ) 7.Superior completo	
8. Parceria sexual nos últimos 6 meses: ( ) 1.sim    ( ) 2.não	
9. Uso de preservativo nos últimos 6 meses: ( ) 1.semper    ( ) 2.as vezes    ( ) 3.nunca    ( ) 4.não teve relações	
10. Dentição: ( ) 1.Presença de todos os dentes próprios; ( ) 2. Prótese total; ( ) 3.Prótese parcial ( ) 4. Edêntulo	
11. Uso de escova de dentes para higiene: ( ) 1.sim; ( ) 2.não; ( ) 3.Outro _____	
15. Tempo de uso de escova de dentes em sua casa (para troca): ( ) 1. _____; ( ) 2. Não sabe	
11. Mês e ano da ciência do diagnóstico de HIV:	
12. Categoria Exposição: ( ) 1.Sexual    ( ) 2.Sanguínea    ( ) 3.Transmissão vertical    ( ) 4.Desconhecida	
13. Paciente admitido:	
( ) 1.após consulta ambulatório HC	( ) 3.transferido da Unidade de emergência
( ) 2.encaminhado de algum serviço externo (CSE, UBDS, etc.)	( ) 4.transferido de outro local. Especificar
( ) 5.Outro	
14. Carga viral:	15. Data da Carga viral:    /    /
16. Contagem de células T CD4+:	17. Data da contagem T CD4+:    /    /
18. Número de Internações nos últimos 6 meses:	
19. Número de Internações após diagnóstico de HIV/aids:	
20. Diagnósticos clínicos da internação atual:	
21. Uso de antimicrobianos na internação atual ( ) 1. sim    ( ) 2. não. Quais:	
22. Tempo de uso dos antimicrobianos:	
23. Antirretrovirais em uso:	
24. Procedimento invasivo na presente internação ( ) 1. sim    ( ) 2. não	
25. Tipo de procedimento invasivo:	
( ) 1.Cateter venoso central	( ) 4. Punção periférica
( ) 2.Sondagem intermitente	( ) 5. Cateter Central de Inserção Periférica
( ) 3.Sonda vesical de demora	( ) 6. Sonda nasogástrica/nasoentérica
26. Tempo de uso do dispositivo (dias):	

## APÊNDICE 2

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: **Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids**

Pesquisador Responsável: Lílian Andreia Fleck Reinato

Gostaríamos de convidar o Senhor(a) para participar, como voluntário, de uma pesquisa que tem por objetivo identificar os fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas que vivem com HIV/aids.

Para isto, precisamos de sua colaboração em responder um questionário com informações demográficas e clínicas (data de nascimento, local de nascimento, sexo, procedência, ocupação, escolaridade, parceria sexual, uso de preservativo, data do diagnóstico do HIV, categoria da exposição, número de internações) que será realizado de forma individualizada, no próprio quarto de internação e com garantia da privacidade. Além disso, necessitamos coletar sua secreção nasal friccionando levemente um cotonete na parte anterior de ambas as narinas. Pode haver desconforto passageiro durante a fricção leve do cotonete para coleta da secreção nasal; para amenizar o pesquisador fará a coleta da forma mais breve possível e oferecerá lenço de papel para eventual espirro. Esse material será encaminhado e analisado no Laboratório de Microbiologia e Sorologia deste hospital. O tempo estimado para a entrevista e a coleta de material é de 15 minutos.

Após a entrevista para preenchimento do questionário, o pesquisador consultará seu prontuário para obter as informações sobre o uso de medicamentos (antimicrobianos e antirretrovirais) e os resultados de exame (Carga viral e CD4).

Informamos ainda que os resultados dessa pesquisa poderão ser divulgados (tornados públicos) em eventos científicos, ou similares, sendo que as suas informações e identificação serão mantidas em completo anonimato e sigilo.

Não há benefícios pessoais decorrentes da participação na pesquisa, a participação é voluntária. Você não terá gastos e/ou ressarcimento de despesas para participar deste estudo. Em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa o senhor(a) tem o direito de acionar a justiça vigente no país para possível indenização, conforme a Resolução nº 466/2012. Enquanto participante desta pesquisa, garantimos o direito e a sua liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento, bem como, serão oferecidos esclarecimentos, antes e durante o desenvolvimento da pesquisa. Caso seja isolado micro-organismo multirresistente (*Staphylococcus aureus*) em sua secreção nasal seu médico será informado, para devida avaliação e conduta.

Após ser esclarecido(a) sobre as informações, no caso de aceitar fazer parte do estudo, solicitamos que assine no verso, este documento, que está em duas vias. Sendo que uma das vias é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado ou terá qualquer prejuízo para o seu tratamento.

(Verso do TCLE)

## CONSENTIMENTO

(a ser preenchido pelo participante)

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador sobre os propósitos da pesquisa **Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids**, assim como dos procedimentos a serem realizados e a garantia de confiabilidade. Foi-me garantido o direito de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Diante disto, eu concordo e aceito participar desta pesquisa.

**NOME:** \_\_\_\_\_

**DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ASSINATURA:** \_\_\_\_\_

Caso ainda tenha alguma dúvida sobre os aspectos éticos desta pesquisa e queira esclarecê-la, você poderá entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**, localizado na Avenida dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário - Bairro Monte Alegre CEP: 14040-902 - Ribeirão Preto – SP. Telefone: (16) 3315-3386 – Horário de Funcionamento (dias úteis, das 8h às 17h).

Agradecemos pela sua participação.

---

**Lilian Andreia Fleck Reinato**  
**Pesquisadora Responsável**

Email: lilianandreaifleck@gmail.com  
Telefone: (16) 9.9764-1821

---

**Profª Drª Elucir Gir**  
**Orientadora**

Docente da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP  
Telefone: (16) 3315-3414; Email: egir@eerp.usp.br  
Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Sala 64 Ribeirão Preto-SP



## ANEXO 1



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA EERP/USP

Of.CEP-EERP/USP – 037/2015

Ribeirão Preto, 25 de março de 2015.

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa, abaixo especificado, foi analisado e considerado **APROVADO AD REFERENDUM** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em 25 de março de 2015.

**Protocolo CAAE: 38990114.5.0000.5393**

**Projeto:** Fatores de risco associados à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em pessoas vivendo com HIV/aids.

**Pesquisadores:** Elucir Gir  
Lilian Andréia Fleck Reinato

*Em atendimento à Resolução 466/12, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.*

Atenciosamente,

  
**Profa. Dra. Claudia Benedita dos Santos**  
Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.

**Profa. Dra. Elucir Gir**

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada  
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP