



**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DANIELLA TEIXEIRA BEZERRA

**EFEITO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (*aPDT*) NA
DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS
DIALÍTICOS PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ESTUDO
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO E CEGO.**

**São Paulo, SP
2021**



DANIELLA TEIXEIRA BEZERRA

**EFEITO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (*aPDT*) NA
DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS
DIALÍTICOS PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ESTUDO
CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO E CEGO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho para a defesa de tese de doutorado.

Orientadora Profa. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana.

Coorientador: Prof. Marcelo Jenne Mimica

**São Paulo, SP
2021**

Bezerra, Daniella Teixeira.

Efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) na descolonização nasal de pacientes renais crônicos dialíticos portadores de *Staphylococcus aureus*: estudo clínico randomizado controlado e cego. / Daniella Teixeira Bezerra. 2021.

100 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana.

1. Terapia fotodinâmica. 2. Mupirocina. 3. *Staphylococcus aureus*. 4. Descolonização nasal. 5. Doença renal crônica.

I. Horliana, Anna Carolina Ratto Tempestini.

II. Título.

CDU 615.831

São Paulo, 07 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

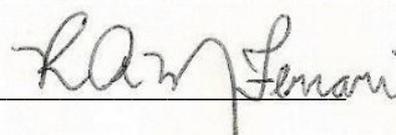
Aluno (a): Daniella Teixeira Bezerra

Título da Tese: “Efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) na descolonização nasal de pacientes renais crônicos dialíticos portadores de S.Aureus: estudo clínico randomizado controlado”.

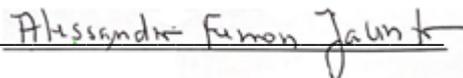
Presidente: PROF^a. DR^a. ANNA CAROLINA RATTO TEMPESTINI HORLIANA



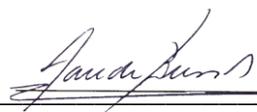
Membro: PROF^a. DR^a. RAQUEL AGNELLI MESQUITA FERRARI



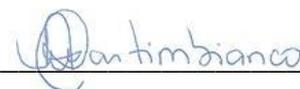
Membro: PROF. DR. ALESSANDRO FERRARI JACINTO



Membro: PROF^a. DR^a. SANDRA KALIL BUSSADORI



Membro: PROF^a. DR^a. ANA LUIZA CABRERA MARTINBIANCO



DEDICATÓRIA

A ele que sonhou com este projeto e foi o grande incentivador para que eu buscasse aprimoramento profissional com a realização deste doutorado.

A ele, a quem me espelho todos os dias, que conduz as minhas decisões e guia as minhas atitudes através do seu exemplo de vida e de seus ensinamentos deixados: sabedoria, mansidão, humildade, resiliência, amor e doação ao próximo.

Pai, a sua ausência é repleta de saudade, amor e muita gratidão. Mesmo distante, sei que continua a acompanhar cada passo de minha trajetória, com muito amor e zelo.

Faltou muito pouco (01 ano e 4 meses) para o senhor dividir comigo a alegria deste momento que era o seu grande sonho, mas assista de onde Deus, que é puro amor e misericórdia, escolheu para àqueles que são chamados a viver a glória do céu. Interceda por mim e seremos vitoriosos.

A medida do amor é amar sem medida, te amarei eternamente.
GRATIDÃO!

Francisco Maximiano Bezerra
in memoriam 05/10/1948- 02/08/2020

AGRADECIMENTO

A Deus, pois foi Ele quem me deu este doutorado, abriu as portas de oportunidades, fez cair as muralhas das dificuldades, me deu sabedoria e restaurou a cada dia as minhas forças. Tudo que Ele prometeu foi cumprido e as graças foram derramadas em abundância. O Senhor se fez presente e suas manifestações foram visíveis aos pequenos e grandes milagres.

À minha mãe Maria Santíssima, na qual sou serva consagrada ao seu Imaculado Coração de Mãe. Nesta longa e difícil trajetória, muitas vezes foi ao chamar o seu nome doce de mãe, que o meu coração encontrou conforto e paz.

À minha família, em especial a minha mãe, Maria Auxiliadora, e meus irmãos, Fernanda, Ana Patricia e Ricardo, agradeço por cada oração, presença constante e incentivo, vocês foram essenciais nessa trajetória. Ao meu irmão, em especial, obrigada por ter me ajudado tanto, sempre em prontidão, em questões relacionadas a informática e a revisão de língua estrangeira.

Ao PPG em Biofotônica da Uninove, na pessoa da professora Kristianne Porta e a graduação de medicina da Uninove, nas pessoas das professoras Renata Gallotti e Juliana Moura, que com confiança me ofertaram esta oportunidade e possibilitaram uma pós-graduação de excelência.

À minha amada, amiga e orientadora, professora Anna Carolina, as palavras não são capazes de expressar a minha admiração e agradecimento a toda a trajetória e aprendizado que compartilhamos juntas. Ter você como orientadora foi parte do cumprimento das promessas de Deus em minha vida. E Deus tem o dom de caprichar com os seus eleitos. Eterna gratidão!

Ao meu Coorientador, professor Marcelo Mimica, agradeço tamanha contribuição, carinho e competência.

Aos professores que contribuíram direta ou indiretamente na produção e concretização deste trabalho: Rebecca Boltes, Alessandro Deana, Renato Prates, Raquel Agnelli e Sandra Kalil.

Ao departamento de hemodiálise do HCFMUSP, na pessoa do professor Benedito Pereira, que de forma acolhedora abriu as portas deste serviço e realizou tudo que estava ao seu alcance para que o estudo clínico finalizasse

com êxito. Quero agradecer de forma especial os funcionários deste departamento que se doam diariamente ao cuidado com excelência dos pacientes renais crônicos, em especial as enfermeiras Luciana e Isis, e que de forma tão zelosa permitiram que o trabalho fosse conduzido com qualidade e leveza.

A cada paciente, os meus sinceros agradecimentos. Cada um foi reflexo de Deus em minha vida e me ensinaram com as suas dores, resiliência, sorrisos e história de vida, muito mais do que os livros poderiam me fazer aprender.

Ao departamento de microbiologia do HCFMUSP, na pessoa da professora Flávia Rossi, que de prontidão aceitou o desafio deste estudo, de forma acolhedora e com muita excelência. Agradeço em especial a Alessandra Perini que foi a funcionária designada para ser a responsável pela análise microbiológica do nosso protocolo de estudo (PR1571).

Aos meus amados alunos de iniciação científica, que foram dedicados, muito competentes e essenciais nesta trajetória.

Aos meus amigos, em especial a Liane Okamoto, que além de sempre ofertar palavras de conforto e de estímulo, foi compreensiva no meu emprego todas as vezes que necessitei me ausentar devido o doutorado.

À Rita de Cássia, minha amiga que tanto me ajudou em oração e também fazendo toda a configuração deste trabalho às normas exigidas pela pós-graduação.

RESUMO

As infecções são causa importante de mortalidade entre os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em tratamento hemodialítico. O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é um agente frequente e a colonização nasal prévia, fator de risco para infecção. A descolonização nasal por *S. aureus* reduz as taxas de infecção. O tratamento convencional é realizado com mupirocina tópica, porém o uso repetido e prolongado pode induzir resistência bacteriana. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT, *antimicrobial photodynamic therapy*) é uma abordagem promissora pelo seu efeito bactericida e baixa tendência a induzir resistência às drogas. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar o uso da aPDT à terapia antimicrobiana com a mupirocina na descolonização nasal dos pacientes com DRC portadores de *S. aureus* em hemodiálise (HD), por meio da avaliação microbiológica qualitativa. Este ensaio clínico randomizado, controlado e único-cego com acompanhamento de 06 meses, possui 02 grupos formados de modo randomizado: G1(n=17) - descolonização com aPDT ($\lambda= 660\text{nm}$, $400\text{mW}/\text{cm}^2$, modo contínuo, 300 segundos, azul de metileno 0,01%, aplicação única) e G2 (n=17) – tratamento com mupirocina. Swabs de fossas nasais anteriores foram coletados - nos tempos T0 (antes da intervenção - estado de portador), T1 (após término da descolonização - eficácia da descolonização), T2 e T3 (em 01 e 03 meses- recolonização). As amostras foram semeadas em meio de cultura aeróbia e as colônias bacterianas foram identificadas por espectrometria de massa - MALDI-TOF e testadas quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos para *S. aureus* (Vitek 2). Foram avaliadas a adesão e segurança dos tratamentos. Perguntas norteadoras foram aplicadas para avaliar os possíveis fatores de riscos relacionados com a colonização nasal por *S. aureus* nesta população. A eficácia da descolonização nasal foi avaliada como uma estratégia de prevenção de infecção, analisando a incidência de infecção por *S. aureus* durante o período de comparação histórica (06 meses antes da randomização) com o mesmo período após os tratamentos. Os custos dos tratamentos foram estimados. A taxa de portador nasal de *S. aureus* nos pacientes com DRC foi 35%, destes, 8,8% foram colonizados por MRSA (*Meticillin-resistant Staphylococcus aureus*). Dois fatores de riscos tiveram significância estatística para colonização, a idade e o uso de corticoide/imunossupressor. Não foi observada diferença entre os tratamentos (aPDT vs mupirocina) quanto a eficácia na descolonização. Não houve relato de eventos adversos com a aPDT. Dentre os 60% dos pacientes que recolonizaram (n=15), mais da metade (66,6%) ocorreu em até 30 dias após os tratamentos. Não houve associação entre descolonização nasal e diminuição do risco de infecção por *S. aureus*. Os custos por sessão dos tratamentos foram semelhantes. Portanto conclui-se que pelo o efeito bactericida semelhante ao tratamento antimicrobiano convencional (mupirocina) com apenas uma aplicação (melhor adesão) e pela ausência de indução de resistência bacteriana, a aPDT revela-se como terapia promissora na descolonização nasal dos pacientes com DRC em HD, pela possibilidade de ser utilizada de forma repetida, promovendo uma descolonização sustentada e portanto, possibilitando a redução de infecção por este agente nesta população.

Palavras-Chaves: Terapia fotodinâmica. Mupirocina. *Staphylococcus aureus*. Descolonização nasal. Doença renal crônica.

ABSTRACT

Infections are an important cause of mortality among patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis treatment. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is a frequent agent and previous nasal colonization is a risk factor for infection. Nasal decolonization by *S. aureus* reduces infection rates. Conventional treatment is performed with topical mupirocin, but repeated and prolonged use can induce bacterial resistance. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is a promising approach due to its bactericidal effect and low tendency to induce drug resistance. Therefore, the aim of this study was to compare the use of aPDT to antimicrobial therapy with mupirocin in the nasal decolonization of patients with CKD with *S. aureus* on hemodialysis, through qualitative microbiological evaluation and recolonization time. This randomized, controlled, single-blind clinical trial with a 6-month follow-up has 2 groups formed randomly: G1(n=17) - decolonization with aPDT ($\lambda = 660\text{nm}$, $400\text{mW}/\text{cm}^2$, continuous mode, methylene blue 0.01%, single application) and G2 (n=17) – treatment with mupirocin. Swabs from anterior nasal cavities were collected - at T0 (before intervention - carrier state), T1 (after completion of decolonization - efficacy of decolonization), T2 and T3 (at 1 and 3 months - recolonization). Samples were seeded in aerobic culture medium and bacterial colonies were identified by mass spectrometry - MALDI-TOF and tested for antimicrobial sensitivity profile for *S. aureus* (Vitek 2). Assessments were carried out regarding adherence and safety of treatments. Guiding questions were applied to assess possible risk factors related to nasal colonization by *S. aureus* in this population. The efficacy of nasal decolonization was evaluated as an infection prevention strategy, analyzing the incidence of *S. aureus* infection during the historical comparison period (06 months before randomization) with the same period after treatments. Treatment costs were assessed. The rate of nasal carriers of *S. aureus* in patients with CKD was 35%, of these, 8.8% were colonized by MRSA (Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Two risk factors were statistically significant for colonization, age and use of corticosteroids/immunosuppressants. There was no difference between treatments (aPDT vs mupirocin) regarding efficacy in decolonization. There were no reports of adverse events with aPDT. Among the 60% of patients with CKD who recolonized (n=15), more than half (66.6%) occurred within 30 days after the treatments. There was no association between nasal decolonization by *S. aureus* and a decrease in the risk of infection by this agent. Costs per session of treatments (aPDT vs mupirocin) were similar. Therefore, it is concluded that due to the bactericidal effect similar to conventional antimicrobial treatment (mupirocin) with only one application (better adherence) and the absence of induction of bacterial resistance, aPDT reveals itself as a promising therapy in the nasal decolonization of patients with CKD, due to the possibility of being used repeated, promoting a sustained decolonization and thus enabling the reduction of infection by this agent in this population.

Keywords: Photodynamic therapy. Mupirocin. *Staphylococcus aureus*. Nasal decolonization. Chronic kidney disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT).....	24
Figura 2 - Fluxograma do Estudo.....	33
Figura 3 - Ensaio Clínico Randomizado Comparativo de Tratamentos	34
Figura 4A - <i>Swab</i> estéril em meio <i>Stuart</i>	37
Figura 4B - Técnica de coleta de secreção nasal	37
Figura 5 - Colônias típicas <i>S. Aureus</i>	39
Figura 6A - MALDI-TOF – Identificador da espécie bacteriana	39
Figura 6B - VITEK 2 – Antibiograma por automação	39
Figura 7A - Algodões esterelizados em autoclave	42
Figura 7B - Algodões esterelizados em autoclave	42
Figura 7C - Azul de metileno 0,01% (Chimiolux 1, DMC).....	42
Figura 8 - Protocolo de tratamento com aPDT	43
Figura 8A - Preparação do algodão embebido em azul de metileno 0,01% (01 algodão por narina)	43
Figura 8B - Algodão introduzido em narina anterior (tempo de pré-irradiação 10 min em cada narina).....	43
Figura 8C - Fonte com os parâmetros e LED (protótipo Deana, AM).....	43
Figura 8D - Aplicação do LED (05 min em cada narina, nas 04 paredes internas da mucosa)	43
Figura 9A - Pomada de mupirocina 2% em vaselina sólida	44
Figura 9B - Frasco higienizado com álcool 70%	44
Figura 9C - Frasco identificado para envase da Mupirocina 2%	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Probabilidade para DRC, baseada na causa, na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e albuminúria	13
Tabela 2 - Parâmetro dosimétrico empregado no tratamento com aPDT adaptado de <i>Street</i> e colaboradores (55)	43
Tabela 3 - Dados Demográficos	48
Tabela 4 - Perfil de susceptibilidade das cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> isoladas em fossas nasais	49
Tabela 5 - Perfil dos pacientes colonizados com MRSA	50
Tabela 6 - Comorbidades/hábito	51
Tabela 7 - Dados clínicos	52
Tabela 8 - Dados demográficos segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT)	53
Tabela 9 - Comorbidades/hábito segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT)	53
Tabela 10 - Dados clínicos segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT)	54
Tabela 11 - Desfechos	54
Tabela 12 - Avaliação de recolonização	56
Tabela 13 - Análise de infecção pré e pós-intervenções (Mupirocina e aPDT)	56
Tabela 14 - Estimativa de custo dos tratamentos (aPDT e Mupirocina)	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASM	<i>American Society Microbiology</i>
AST	Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA) – em inglês AST - <i>Antimicrobial Sensitivity Test</i>
CAKUT	Anomalias Congênitas dos Rins e Trato Urinário
CCI	Coefficiente de Correlação Intraclasse
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute</i>
COVID	Corona Vírus Disease
DCV	Doença Cardiovasculares
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
D.T.B	Daniella Teixeira Bezerra
FAV	Fístula Arteriovenosa
FS	Fotossensibilizadores
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HIV	<i>Human Immunodeficiency Vírus</i>
HL-MR	<i>High-Level Mupirocin Resistance</i>
HPV	<i>Human Papilloma Vírus</i>
IAV	Infecção Acesso Vascular
ICS	Infecções de Corrente Sanguínea
IIQ	Intervalo Interquartilico
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
LL-MR	<i>Low-Level Mupirocin Resistance</i>
LPS	Lipopolissacarídeos
MALDI-TOF	<i>Matrix Associated Laser Desorption-tonization-Time of Flight</i>
MIC/CIM	Concentração Inibitória Mínima
MRSA	<i>Meticillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	<i>Methicillin susceptible S. aureus</i>
NBTC	Nitroblue Cloreto de Tetrazólio
NCT	<i>Number of Clinical Trial</i>
ONA	Organização Nacional de Acreditação
PBP	Proteínas Ligadores de Penicilina
aPDT	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
PGRSS	Plano de Gerenciamento de Resíduos em Serviços de Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCCmec	Cassete Cromossômico Estafilocócico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal de Substituição
TSA	Teste de Sensibilidade Antimicrobiana
UNINOVE	Universidade Nove de Julho
VISA	<i>Vancomycin-Intermediate S. Aureus</i>
VRSA	<i>Vancomycin Resistent Staphylococcus aureus</i>

SUMÁRIO

1	CONTEXTUALIZAÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	28
3	HIPÓTESE	29
3.1	Hipótese Experimental	29
4	OBJETIVOS	30
4.1	Fase 1 – Objetivos	30
4.2	Fase 2 – Objetivo primário	30
4.3	Fase 2 – Objetivos secundários	30
5	MATERIAIS E MÉTODOS	32
5.1	Fase 1 – Avaliação epidemiológica	34
5.1.1	<i>Tamanho da amostra</i>	35
5.1.2	<i>Calibração e treinamento dos pesquisadores</i>	35
5.1.3	<i>Critérios de inclusão/exclusão</i>	35
5.1.4	<i>Aplicação de anamnese e coleta de fatores de risco</i>	36
5.1.5	<i>Procedimento para coleta de amostra clínica (secreção nasal)..</i>	37
5.1.6	<i>Procedimento laboratorial para identificação, cultura, antibiograma das amostras clínicas</i>	38
5.2	Fase 2 – Ensaio clínico randomizado com dois braços paralelos de intervenção (aPDT ou Mupirocina)	39
5.2.1	<i>Cálculo do tamanho da amostra</i>	40
5.2.2	<i>Randomização</i>	40
5.2.3	<i>Mascaramento do estudo</i>	41
5.2.4	<i>Desenho experimental</i>	41
5.2.4.1	Protocolo de tratamento com aPDT.....	42
5.2.4.2	Protocolo de Tratamento com Mupirocina	43
5.2.5	<i>Coleta microbiológica da secreção nasal pós-tratamento das narinas</i>	44
5.2.6	<i>Procedimento laboratorial para identificação, cultura e antibiogramas das amostras clínicas</i>	45
5.2.7	<i>Avaliação de segurança</i>	45
5.2.8	<i>Avaliação de infecção</i>	45
5.2.9	<i>Estimativa de custo</i>	46
5.2.10	Desfechos do estudo	46
5.2.10.1	Desfecho primário	46
5.2.10.2	Desfecho secundário	46
5.2.11	Análise estatística	47
6	RESULTADOS	48
6.1	Resultado Fase 1: análise de prevalência do portador nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>	48
6.2	Resultado Fase 2: análise dos tratamentos (Mupirocina e aPDT) alocados por randomização	52
7	DISCUSSÃO	58
7.1	Discussão da metodologia	58
7.2	Discussão dos resultados	59
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICES	82
	ANEXOS	87

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é um termo geral que abrange as alterações heterogêneas que afetam tanto a estrutura, quanto a função renal, presentes por mais de 03 (três) meses, com diversas causas e múltiplos fatores de prognóstico (1,2). Após as doenças cardiovasculares, as infecções são consideradas a maior causa de morbidade, hospitalização e mortalidade nesta população (3,4).

Esta enfermidade é considerada um problema de saúde pública, com grande impacto nos custos para os sistemas de saúde em todo mundo (5,6). No Brasil, as estimativas da prevalência da DRC são imprecisas (5). Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2016 (6) demonstrou uma prevalência global estimada entre 11 e 13%, sendo considerada uma alta prevalência.

A insuficiência renal crônica apresenta curso insidioso, prolongado, com evolução assintomática, na maioria das vezes (6). Os principais grupos de risco para desenvolver DRC são: indivíduos com diabetes e hipertensão, idosos, portadores de obesidade (IMC > 30Kg/ m²), antecedente de doença cardiovascular, presença de DRC na família, tabagismo e uso de agentes nefrotóxicos (1).

Os rins têm múltiplas funções, porém a função excretora é a que melhor se associa com os desfechos clínicos (1,2). De acordo com o *guideline* para avaliação e manejo da doença renal crônica (2), é recomendado classificar esta doença baseando-se na causa, na categoria da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e na dosagem de albuminúria (tabela 1), com objetivo de identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados tanto ao acometimento renal quanto ao óbito.

Tabela 1 - Probabilidade para DRC, baseada na causa, na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e albuminúria

Causa	Categoria *TFGe	Albuminúria			
		A1(< 30)**	A2 (30-300) **	A3 (>300)**	
Doença glomerular	G1	> 90	-	+	++
Doença túbulo-intersticial	G2	60-89	-	+	++

(continua)

Tabela 1 - Probabilidade para DRC, baseada na causa, na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e albuminúria

Causa	Categoria *TFGe	*TFGe	(conclusão)		
			Albuminúria		
			A1(< 30)**	A2 (30-300) **	A3 (>300)**
Doença vascular	G3a	45-59	+	++	+++
	G3b	30-44	++	+++	+++
Doença congênita	G4	15-29	+++	+++	+++
Doença cística	G5	< 15	+++	+++	+++

*TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada em mL/min/1,73 m²; ** mg/g de creatinina. Risco para DRC: (-): Baixo risco (ausência de DRC se não houver outros marcadores de lesão renal); (+): Risco moderadamente aumentado; (++) : Alto risco; (+++): Muito alto risco. *Adaptada KDIGO,2012*

Na prática clínica, recomenda-se que a função excretora renal seja quantificada através da Taxa de Filtração Glomerular Renal (TFG) (1). Para o diagnóstico da DRC são utilizados os seguintes parâmetros: TFG alterada < 60 ml/min/1,73 m² (categorias de TFG G3a-G5) ou TFG normal ou próxima do normal, mas com evidência de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem, por 03 (três) meses consecutivos (1,2).

O tratamento é delineado de acordo com os estágios da doença e a Terapia Renal Substitutiva (TRS) deve ser indicada quando o paciente apresentar TFG < 10 mL/min/1,73 m² (1,2). Esta terapia consiste em uma das modalidades de substituição da função renal: hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (2).

Segundo o Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, em julho de 2019, o número total estimado de pacientes em diálise foi de 139.691 (cento e trinta e nove mil seiscentos e noventa e um) (7). Em relação à etiologia, as causas primárias mais frequentes da DRC terminal em 2019 foram hipertensão (34%) e diabetes (32%) (7). A taxa anual de mortalidade bruta foi de 18,2% (7).

Dentre as terapias de substituição renal indicadas aos pacientes com DRC, a hemodiálise é o tratamento mais utilizado (8). O seu mecanismo de ação consiste na depuração do sangue através de uma membrana semipermeável, utilizando os princípios da ultrafiltração, difusão e pressão osmótica (9,10). Para a realização do tratamento hemodialítico é necessária a utilização de acesso vascular: Fístula Arteriovenosa (FAV), enxertos arteriovenosos e cateteres venosos centrais, sendo estes últimos tunelizados

com *cuff* ou temporários (8). O acesso vascular mais indicado é FAV, por apresentar menor risco de complicações (4,11).

Os pacientes em hemodiálise (HD) são mais predispostos à Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), com alta morbidade e mortalidade (4,8,12). Isto decorre, tanto do procedimento de diálise em si, quanto dos distúrbios da imunidade inata e da imunidade adaptativa observados nesta população (3,11,13).

Os microrganismos que colonizam a pele e aqueles que possam, eventualmente, contaminar o equipamento ou as soluções a serem perfundidas podem atingir a via de acesso vascular e predispor estes pacientes ao risco de adquirir infecções (3,13). Além dos fatores descritos, acrescentam-se ao risco aumentado de contrair infecções nos doentes renais crônicos: a alimentação inadequada, presença de comorbidades, ocorrência de vários pacientes dialisando simultaneamente em um mesmo ambiente, manipulação dos dispositivos (cateter ou fístula), tempo de permanência do cateter por longos períodos (10).

As infecções relacionadas ao acesso venoso (bacteremia/infecções de corrente sanguínea) são as mais frequentes e graves afecções infecciosas nessa população, seguidos por episódios de pneumonia (3,4,13). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, publicou em 2017, a nota técnica nº 06/2017 GVIMS/GGTES na qual define os critérios diagnósticos e indicadores de notificação nacional obrigatórios para a implantação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das IRAS em diálise (12). Os critérios diagnósticos definidos nesta nota técnica (12) foram para as seguintes infecções associadas à HD: Infecção do Acesso Vascular (IAV) e bacteremia. Ambas devem ser categorizadas de acordo com o acesso venoso de origem: bacteremia/IAV associadas à cateter temporário não tunelizado, bacteremia/IAV associada à cateter permanente tunelizado ou bacteremia/IAV associada à fístula arteriovenosa.

A infecção do acesso vascular tem como critério diagnóstico: paciente com hemocultura negativa ou não colhida e pelo menos um dos seguintes - saída de secreção purulenta ou hiperemia, dor, edema no local do acesso(12).

Os critérios diagnósticos que definem bacteremia são: pacientes

sintomáticos (febre > 38° C, calafrios, tremores, oligúria e hipotensão) com hemocultura positiva e ausência de sinais e sintomas em outros sítios - pneumonia, infecção do trato urinário, dentre outros (12).

Além da imunidade do hospedeiro e do procedimento de diálise, as propriedades de virulência e aderência das bactérias também são essenciais na patogênese das infecções nestes pacientes (14).

O *Staphylococcus aureus* (do Grego *staphylos* ["uva"] e *kokkos* ["baga" ou "semente"]) foi descrito pela primeira vez em 1880, pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston, após observação em pus de abscessos cirúrgicos (18), sendo considerado o agente etiológico mais prevalente nas infecções relacionadas ao acesso vascular nos pacientes com DRC, com taxas de mortalidade em torno de 25% (15–17). Este agente causa 67-90% das IAV e 70% das bacteremias associadas ao acesso vascular em pacientes em hemodiálise (15).

O gênero *Staphylococcus* pertence à família *Micrococcae* e é composto por diversas espécies, sendo a de maior interesse médico o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), o qual está frequentemente relacionado com diversas infecções, que vão desde infecções simples, como as infecções de pele e partes moles (impetigo, furúnculos, celulites), até as mais graves, como as infecções invasivas: pneumonia, meningite, osteomielite, artrite séptica, endocardite e bacteremias, além de enfermidades adquiridas pela liberação de suas toxinas, como: a síndrome do choque tóxico, diarreia enterotoxigênica, entre outras (18–20). Estas bactérias são cocos Gram-positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, podendo se apresentar isoladas ou aos pares, em cadeias curtas ou agrupadas (18,19). São imóveis, não-esporuladas, anaeróbios facultativos, catalase positivos e geralmente não-encapsuladas (18,19). As colônias de estafilococos são de crescimento rápido, com 1,0 a 2,0 mm após 18-24 horas de incubação (18). Em placas, apresentam-se arredondadas, elevadas, lisas e brilhantes, com coloração que varia desde o acinzentado até a amarelada ou amarelo alaranjada (18).

O *S. aureus* tem grande habilidade em desenvolver resistência às diversas classes de antibióticos, sendo este fenômeno observado desde a década de 40, quando teve início o uso clínico da penicilina e surgimento, em

aproximadamente 02 (dois) anos, dos primeiros relatos de resistência a este antibiótico através da aquisição de genes que codificavam enzimas, as penicilinas, consideradas uma betalactamase (18,19,21,22). Em 1959, foi o isolado o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA) que possibilitou a produção das penicilinas semi-sintéticas (metecilina e oxacilina) e desta forma, a proteção do anel betalactâmico contra a ação hidrolítica das betalactamases (22). Porém, em 1961, após o uso crescente destes antibióticos, as primeiras cepas resistentes à metecilina foram detectadas, com aumento progressivo no decorrer dos anos (18,21–23). As cepas de *S. aureus* resistentes à metecilina, identificadas pela sigla MRSA (*Meticillin-resistant Staphylococcus aureus*), são também resistentes aos demais betalactâmicos (cefalosporinas e outros) (18,22). Este mecanismo de resistência está relacionado à alteração de Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBP), denominada PBP2a ou PBP2, codificadas pelo gene *mecA*, sendo este carregado por um elemento genético móvel chamado Cassete Cromossômico Estafilocócico (SCCmec) (18,19,21,22). A presença da PBP2a ou PBP2 faz com que a metecilina e os demais antibióticos betalactâmicos tenham baixa afinidade à parede celular bacteriana, e desta forma sejam inativos (18,19,22). O tratamento dessas cepas de MRSA limitou-se aos glicopeptídeos, vancomicina e teicoplanina. Porém, em meados de 1996, foi identificado no Japão o primeiro isolado de MRSA com resistência intermediária à vancomicina (*Vancomycin-Intermediate S. aureus* - VISA), e em 2002, nos EUA, o primeiro isolado com resistência total aos glicopeptídeos - VRSA (*Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*) (18,22).

A capacidade de colonização e a patogenicidade do *S. aureus* são consequências de seus fatores de virulência (citotoxinas como α -toxina e outras hemolisinas, leucocidina; superantígenos como toxina da síndrome do choque tóxico TSST-1, enterotoxinas estafilocócicas; e esfoliatina ou epidermolisina) os quais tem papel importante na adesão celular, na captação de nutrientes e na sua evasão da resposta imunológica do hospedeiro (18,19,24).

A colonização se define como a presença, crescimento e multiplicação de um microrganismo em um hospedeiro sem causar uma infecção e nem alterações inflamatórias detectáveis por exames laboratoriais

(25,26). O *Staphylococcus aureus* apresenta grande habilidade em colonizar a pele e mucosa humana, tanto em indivíduos saudáveis, quanto em enfermos, tendo como principal reservatório as fossas nasais (véstíbulo nasal- narina anterior), podendo também colonizar sítios extra-nasais: como pele, períneo, vagina, axilas e trato gastrointestinal (13,24,26,27). Os pesquisadores sugerem que pela contaminação das mãos no reservatório nasal, outros sítios do corpo podem ser contaminados (15). Este dado é evidenciado, a medida que, a remoção do estado de portador nasal de *S. aureus*, através de estratégias de descolonização, também leva à perda de colonização em outros sítios, como as mãos e pele (15,28,29).

A prevalência e a incidência de portador nasal de *S. aureus* variam de acordo com a população estudada (30). A colonização nasal por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA-*methicillin susceptible S. aureus*) e MRSA em indivíduos saudáveis corresponde a aproximadamente 15-30% e 1-3%, respectivamente (26).

A colonização nasal por *S. aureus* é considerada um fator de risco independente para infecção por este agente (26,28,31–33), além de possível fonte de disseminação da bactéria ao ambiente e promoção da transmissão pessoa a pessoa através do contato direto ou indireto (26,28,33).

Apesar de estarmos diariamente expostos ao *S. aureus*, apenas algumas pessoas serão portadoras por longos períodos de tempo (24). Os estudos longitudinais distinguem pelo menos três padrões de portador nasal de *S. aureus* em indivíduos saudáveis: persistente, intermitente e não portador (13,24,27,28,34). Os persistentes, que correspondem a 10-35% da população geral, são os indivíduos colonizados por uma cepa específica por longos períodos, com uma elevada carga nasal bacteriana, alta dispersão do *S. aureus* no ambiente e que apresentam maior risco de infecção (13,24,28,34). Já os intermitentes, cerca de 20-75% da população, correspondem aos que albergam cepas colonizadoras que mudam com frequência e em alguns períodos podem se apresentar não colonizados (13,24,28,34). Por último, os não portadores são aqueles que nunca apresentaram cultura microbiológica nasal com crescimento de *Staphylococcus aureus*, representando de 05% - 50% das pessoas (13,24,28,34).

Além dos fatores relacionados ao microrganismo, são reconhecidos como determinantes do estado de portador nasal de *S. aureus*, os fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente (27,34,35). Este conceito é apoiado pelo fato de que as taxas de portador nasal de *S. aureus* variam entre diferentes grupos étnicos, com a idade e o gênero, além de apresentar um risco aumentado em alguns hospedeiros específicos, como: aqueles com alteração imune e portadores de algumas comorbidades (diabetes mellitus, DRC em hemodiálise ou diálise peritoneal contínua, doença hepática em estágio terminal, portadores do vírus HIV, pessoas com doença de pele (por exemplo, eczema ou psoríase), com obesidade e história de acidentes vasculares cerebrais) (24,27,28,30,34). Quanto ao ambiente, por exemplo, a hospitalização demonstrou ser um importante fator de risco (24,27,28,30).

Em particular, os doentes renais crônicos em hemodiálise, exibem múltiplos fatores de risco para colonização bacteriana, como diabetes, idade avançada, exposição repetida aos cuidados de saúde, duração da hemodiálise, uso de cateteres de diálise e exposição frequente a antibióticos (32,36,37) e desta forma, possuem uma alta prevalência de portador nasal de *S. aureus*, com taxas que variam, de acordo com os diversos estudos, entre 27-60% (26,28,32,37). A colonização nasal por MRSA nesta população compartilha dos mesmos fatores de riscos citados acima, com elevado risco relativo em desenvolver infecção por MRSA nos pacientes colonizados versus naqueles não-colonizados (36).

O risco de infecção de corrente sanguínea entre os pacientes renais crônicos dialíticos portadores nasais de MSSA é quatro vezes maior em relação aos não portadores (15,38). Através de tipagem de bacteriófago e análise de DNA de plasmídeo foi demonstrado que 80-90% (oitenta-noventa por cento) das infecções por *S. aureus* nesses pacientes são de origem endógena, ou seja, o agente causador da infecção é também colonizante do indivíduo (cepas que colonizam suas narinas, mãos, pele e acesso vascular) (15,26,28,33).

Um estudo clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, com seguimento de 02 (dois) anos (39) foi realizado para avaliar a eficácia da estratégia de descolonização nasal em pacientes renais crônicos portadores de *S. aureus* em uma Unidade de Hemodiálise quanto à incidência de bacteremia

por este agente, após o uso de uma pomada antibiótica tópica, *mupirocina*, para a erradicação do estado de portador nasal de *S. aureus*. A incidência foi comparada à observada anteriormente nesta mesma Unidade antes do uso da mupirocina nasal e observado uma redução de quatro vezes na incidência de bacteremia por *S. aureus* por paciente-ano, de 0,097 antes da mupirocina para 0,024 com o uso da mesma ($P=0,008$). A incidência de bacteremia causada por outros microrganismos não foi significativamente afetada, assim como a erradicação do *S. aureus* nasal não levou ao crescimento excessivo de outros agentes na microbiota nasal. Neste estudo, a estratégia de descolonização com mupirocina nasal em pacientes dialíticos se mostrou custo-efetiva.

O estudo de *Kluytmans e colaboradores* (30) obteve resultados semelhantes quanto a redução na incidência de bacteremia por *S. aureus* em pacientes renais crônicos portadores nasais desta bactéria após a estratégia de descolonização com mupirocina. A incidência de bacteremia por *S. aureus* durante o período de comparação histórica (01 de janeiro de 1990 a 01 de janeiro de 1992) foi de 0,25 por paciente-ano em comparação com 0,03 por paciente-ano durante o mesmo período de tratamento (01 de fevereiro de 1992 a 01 de novembro de 1993) ($P < 0,001$).

O aumento da resistência aos antibióticos entre os agentes patogênicos associados aos cuidados de saúde e um menor incentivo ao desenvolvimento de novos antibióticos levam a um esforço direcionado na prevenção, ao invés de apenas tratar as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). As estratégias de descolonização objetivam a erradicação do estado de portador de *S. aureus* e, portanto, a prevenção de infecções e da transmissão cruzada desta bactéria (16).

A descolonização é uma intervenção baseada em evidência que pode ser adicionada aos cuidados de prevenção (isolamento de contato e/ou precaução padrão) das IRAS, conforme apontado por uma recente revisão (40) sobre prevenção de infecção de corrente sanguínea em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise, que orienta realizar a triagem para pesquisa de colonização por *S. aureus* nos pacientes com DRC em uso de cateter venoso central e com história de infecção prévia por este agente e tratar com protocolos de descolonização aqueles que forem colonizados. Existem vários agentes descolonizantes já estudados em literatura, como:

bacitracina, ácido fusídico, iodo-povidona, mupirocina, antisséptico nasal baseado em álcool, entre outros, porém a mupirocina é considerada o tratamento antibiótico tópico padrão ouro para bactéria gram-positiva (26).

A mupirocina é um agente antibacteriano tópico composto por ácidos pseudomônicos produzidos pela bactéria *Pseudomonas fluorescens* com ação comprovada na erradicação da colonização por *S. aureus* (17,21,26,38). Este agente liga-se de forma reversível à isoleucil-tRNA sintetase da bactéria, evitando assim a incorporação da isoleucina na formação das proteínas e, conseqüentemente, inibe a síntese de proteínas bacterianas (21,26,38,41,42). Tem excelente espectro contra *Estafilococos*, até mesmo em cepas resistentes, na maioria dos *Streptococos* e organismos Gram-negativos, incluindo *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (42–44).

Os efeitos colaterais do seu uso na descolonização nasal consistem principalmente em reações locais, como obstrução nasal, prurido, queimação ou ardência no nariz, porém são incomuns (26,44). Existem vários protocolos descritos na literatura para uso da mupirocina como agente tópico descolonizador nasal, porém, atualmente, recomenda-se que a mupirocina seja aplicada nas narinas anteriores duas vezes ao dia por cinco dias (26,41).

A taxa média de descolonização de *S. aureus* nasal com mupirocina em pacientes em HD é de aproximadamente 73-83%, conforme demonstrado em uma meta-análise em 2015 (36). Porém, se aplicado apenas um único curso de tratamento de mupirocina nestes pacientes, as taxas de portadores voltam a aumentar ao final de 03 (três) meses, demonstrando que estes doentes necessitam de cursos repetidos de tratamento, já que mantém os fatores de risco para colonização, apresentam maiores taxas de colonização nasal por MRSA e de portador nasal persistente (maior carga bacteriana) (15,16,36,41,45).

No entanto, vários estudos (41,46–49) têm demonstrado que o uso prolongado, repetido e indiscriminado da mupirocina para descolonização nasal por *S. aureus* tem sido associado com o desenvolvimento de resistência à mesma.

Um estudo retrospectivo (47) foi realizado numa instituição de ensino pública que experimentou, no início dos anos 90, um significativo aumento no

número de pacientes infectados e colonizados por MRSA (aumento da prevalência de 0,2 por 1.000 para 8,2 por 1.000 pacientes internados). Durante a epidemia, e por 03 (três) anos consecutivos, todas as cepas de MRSA isoladas de pacientes colonizados ou infectados foram submetidas a testes de suscetibilidade à mupirocina. A resistência à mupirocina entre MRSA aumentou acentuadamente durante este período (2,7% em 1990 a 65% em 1993) em associação com o aumento do uso de pomada de mupirocina como adjuvante às medidas de controle de infecção (47).

A taxa de resistência à mupirocina entre os isolados clínicos de *S. aureus* varia de acordo com a região geográfica e/ou população de pacientes (21). De acordo com uma revisão sistemática e metanálise (21), a prevalência de resistência à mupirocina entre as cepas de MRSA foi de 13,8% (IC de 95%, 12-15,6%) em comparação com 7,6% para MSSA. Segundo esta revisão (21), as Américas apresentaram a maior prevalência (10,5%) combinada de cepas de *S. aureus* resistente à mupirocina, enquanto na Europa e na Ásia foi de 6,6% e 7,3%, respectivamente. Este estudo (21) demonstrou uma tendência de aumento na prevalência geral de cepas de *S. aureus* resistente à mupirocina no período de 2011 a 2015.

Existem dois fenótipos de resistência à mupirocina: resistência a mupirocina de baixo nível (*Low-Level Mupirocin Resistance* - LL-MR), com Concentração Inibitória Mínima (MICs) de 8 a 64 g/mL e resistência a mupirocina de alto nível (*High-Level Mupirocin Resistance* - HL-MR), com MICs de 512 g/mL (21,26,33,41). Os isolados de *S. aureus* com MICs entre 64 e 512 g/mL são incomuns (26,33,41). A LL-MR resulta de mutações pontuais no gene cromossômico da isoleucil RNA sintetase - *ileS* - com conseqüente mudanças na estrutura terciária da enzima que podem reduzir a afinidade de ligação da mupirocina (21,26,33).

O gene (*mupA*) para resistência à mupirocina de alto nível (HL-MR) está contido em um plasmídeo de 23 kb que codifica uma nova isoleucil RNA sintetase com uma capacidade de ligação diminuída a mupirocina (26,33,41,49). Este fenótipo de resistência à mupirocina de alto nível pode ser transferido por conjugação entre diferentes cepas ou espécies estafilocócicas (21).

Um estudo prospectivo (50) que avaliou a eficácia da mupirocina 2%

(uso duas vezes ao dia por 05 dias) na descolonização nasal de pacientes portadores de cepas de MRSA evidenciou falha de tratamento naqueles que possuíam cepas de MRSA com resistência de alto nível à mupirocina. Quanto aos isolados de MRSA que apresentavam resistência de baixo nível à mupirocina, o estudo (50) demonstrou que este antibiótico pode suprimir temporariamente o crescimento desses isolados, mas não resulta em negatividade sustentada.

Em síntese, de acordo com os dados que foram descritos até o momento, as seguintes associações podem ser observadas: 1 - a alta prevalência de portador nasal de *S. aureus* na população de DRC dialíticos e constante exposição ao risco de colonização; 2 - a associação entre portador nasal de *S. aureus* e maior risco de infecção por este agente; 3 - o uso da estratégia de descolonização nasal de *S. aureus* em pacientes com DRC em HD e conseqüente redução de infecção; 4 - o uso prolongado e repetido de mupirocina na descolonização nasal e risco de resistência. Desta forma, fica evidente a importante necessidade em buscar outros agentes alternativos que possam ser efetivos na descolonização nasal de *S. aureus* nestes pacientes, porém sem acarretar resistência bacteriana.

Neste contexto, uma possibilidade que vem ganhando destaque é a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) que consiste em um método de tratamento que combina fotossensibilizadores (FS), luz visível em um comprimento de onda ressonante e oxigênio que induzem a morte celular (26,51,52). (figura 1).

De forma mais detalhada, o mecanismo de ação da aPDT consiste no uso de fotossensibilizadores que se acumulam nas células-alvo e, após a iluminação com um comprimento de onda específico, tornam-se ativados de um estado fundamental para um estado excitado (53–55). A energia produzida durante a excitação é transferida para um substrato celular e depois para o oxigênio para formar várias espécies reativas de oxigênio (mecanismo tipo I) ou diretamente para o oxigênio molecular para formar um oxigênio singleto altamente reativo (mecanismo tipo II). A eficácia antibacteriana da aPDT está diretamente relacionada à geração de oxigênio singleto no ambiente celular (52,55,56).

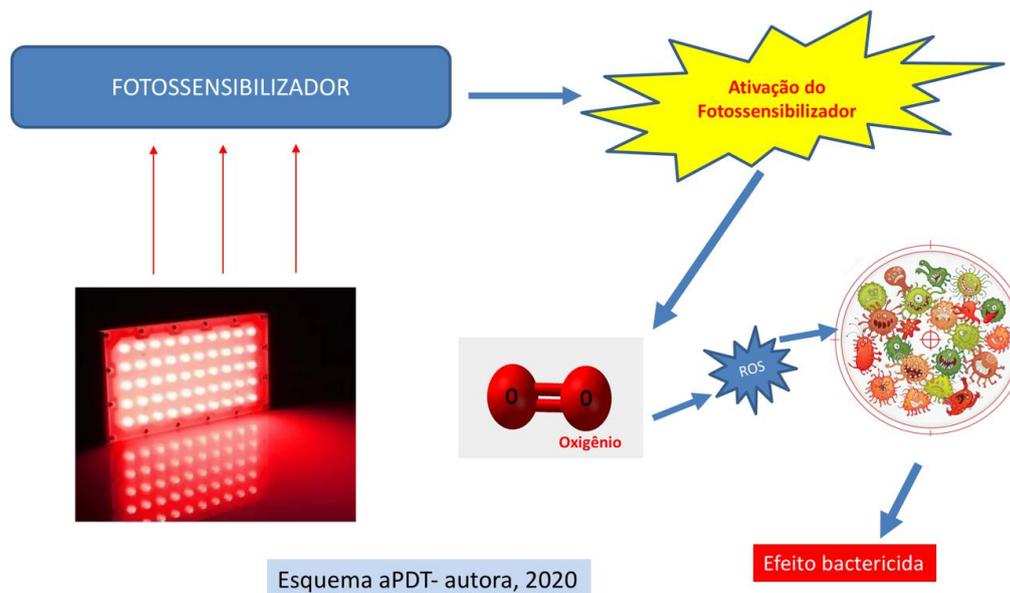


Figura 1 - Mecanismo de ação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)
 Fonte: Esquema aPDT - Própria autora, 2020

Os fotossensibilizadores (FS) são moléculas, geralmente corantes, capazes de absorver a luz dentro de uma determinada faixa de comprimento de onda (54). Diversas classes de moléculas podem ser utilizadas como possíveis FS para aPDT, sendo as mais comuns aquelas pertencentes às classes das porfirinas, as clorinas, as bacterioclorinas, as ftalocianinas e as fenotiazinas (57). Os FS antimicrobianos mais eficazes são carregados positivamente (catiônicos), o que permite que eles se liguem preferencialmente às membranas celulares microbianas carregadas negativamente (aniônicas) (53). O corante azul de metileno, aprovado para uso clínico pela ANVISA, pertence a classe das fenotiazinas sendo uma molécula aromática heterocíclica catiônica amplamente utilizado como FS em aPDT (57).

A aPDT tem várias vantagens sobre os antibióticos convencionais: 1- amplo espectro de ação - o fotossensibilizador pode atuar sobre bactérias, fungos, leveduras e parasitas (58); 2- excelente eficácia bactericida - tanto em cepas bacterianas sensíveis quanto em cepas resistentes aos antibióticos convencionais- as cepas bacterianas resistentes, como MRSA, demonstram ser tão suscetíveis a ação da luz e do FS quanto as cepas selvagens (53,55,58); 3- ação seletiva - a aPDT tem uma ação mais seletiva às células bacterianas, sem causar danos as células do hospedeiro - a coloração seletiva

dos componentes da parede celular bacteriana (por exemplo, lipopolissacarídeos-LPS e peptidoglicano) pelos FS catiônicos, decorrente da interação destes polícatíons com os locais de ligação de cátions divalentes em LPS da superfície celular, proporciona uma maior ligação do FS à parede celular das bactérias do que das células hospedeiras eucarióticas (55,56); 4 - efeito localizado - o curto tempo de meia-vida (nanossegundos) do oxigênio singlete, faz com que a migração deste a partir do seu local de formação ocorra de forma extremamente limitada (53,55); 5 - ausência de seleção de resistência bacteriana - as fotorreações geradas após a absorção da luz pelos FS provocam a morte inespecífica das células microbianas, em diferentes vias metabólicas, principalmente via peroxidação lipídica e danos à membrana, desta forma, apresentam um mecanismo bactericida inespecífico, não acarretando resistência bacteriana (55,56,58); 6 - baixo custo - possibilidade de utilizar fontes de luz de baixo custo para ativação do agente fotossensibilizador (58).

Esta terapia é considerada eficaz no tratamento de uma variedade de doenças infecciosas causadas por bactérias, fungos e protozoários, incluindo o tratamento de periodontite, cárie, infecções endodônticas, abscessos cerebrais, acne, foliculite, *H. pylori*, pé diabético, micose interdigital, onicomicose, candidíase, leishmaniose cutânea, paracoccidiodomicose oral, rinosinusite crônica refratária, infecções devido ao vírus herpes simplex e ao vírus do papiloma humano (HPV) (53,56,58).

Em relação a aplicação clínica da aPDT em descolonização nasal por *S. aureus*, um ensaio *in vitro* (55) de aplicação da aPDT em culturas plactônicas de MRSA em um modelo teste personalizado de reservatório nasal de plástico resultou em eliminação de 100% das cepas de MRSA em duas das três repetições experimentais realizadas, sem aumento significativo de temperatura nas amostras avaliadas. Este estudo (55) também demonstrou quais combinações de parâmetros da aPDT revelariam maior eficácia antibacteriana quanto a concentração de azul de metileno (FS), a densidade de potência do laser e a duração do tratamento (tempo total de irradiação), sendo observada maior eficácia contra o MRSA com a combinação ideal dos seguintes parâmetros: 0,01% de azul de metileno ativado por 240 segundos

(ciclos de tratamento de 4 x 60 segundos) usando 400 mW/cm² de uma fonte de laser de 670 nm.

Um estudo mais recente (51) sobre inativação fotodinâmica de diversas espécies de bactérias foi realizado para avaliar o potencial e a segurança da terapia fotodinâmica na descolonização de MRSA da pele sendo testada com um novo FS, o SAPYR [cloreto de 2 - ((4-piridinil) metil)-1H-fenalen-1-ona], inicialmente contra diferentes espécies bacterianas *in vitro* e em seguida, na descolonização de diferentes espécies bacterianas em amostras de pele suína *ex vivo*. O número de bactérias viáveis foi quantificado e a atividade mitocondrial das células da pele suína foi analisada histologicamente (usando Nitroblue Cloreto de Tetrazólio, NBTC). Este mesmo procedimento foi realizado para pele humana na descolonização de cepas de MRSA. Os resultados *in vitro* mostraram uma redução de 5 log₁₀ de todas as espécies bacterianas testadas. Em amostras de pele humana *ex vivo*, a redução do número de MRSA viáveis ocorreu 4 log₁₀. A coloração de NBTC mostrou atividade mitocondrial normal nas células da pele após todas as modalidades desta terapia. Os autores concluem que a estratégia de descolonização de MRSA da pele humana com terapia fotodinâmica é muito eficaz e que os resultados do presente estudo são promissores e podem abrir portas para futuros estudos clínicos.

Diante do exposto, aPDT revela-se como uma abordagem tópica promissora para descolonização nasal de *S. aureus* pela sua excelente ação bactericida, inclusive nas bactérias multirresistentes, pela sua ação predominantemente local e por sua baixa tendência a induzir resistência às drogas, diferentemente do que ocorre com a terapia antibiótica tradicional, podendo ser utilizada de forma universal (sem necessidade de pesquisar previamente o portador nasal de *S. aureus*) e em ciclos repetidos (23,54,59).

Em vista da crescente participação dos agentes bacterianos multirresistentes na etiologia das infecções relacionadas aos cuidados de saúde (IRAS) na população dos DRC em tratamento dialítico associada a limitação de opções terapêuticas antibacterianas convencionais para estes agentes, acarretando uma maior morbidade e mortalidade destas infecções, a necessidade de buscar novas estratégias de prevenção de infecção (terapia de descolonização nasal), a quantidade restrita de opções terapêuticas para

descolonização das narinas (principal nicho colonizador) e do aumento da resistência com o uso contínuo da mupirocina (agente descolonizador atualmente indicado na literatura para este fim), nosso objetivo será comparar a eficácia da aPDT à terapia convencional com mupirocina na descolonização nasal de portadores de *S. aureus* com doença renal crônica em terapia dialítica.

2. JUSTIFICATIVA

As infecções são a principal causa de morbidade e a segunda maior causa de mortalidade entre os pacientes com DRC em terapia de substituição renal (4,37,60). O *S. aureus* é um dos principais agentes causadores de bacteremias e IAV nesta população (15,16). Os estudos (13,24,26,27) demonstram ser a colonização nasal (narina anterior) o principal reservatório do *S. aureus*, e que por meio da contaminação das mãos, esta bactéria pode colonizar outros sítios do corpo, inclusive o óstio do cateter venoso central.

A colonização nasal prévia por este agente representa fator de risco independente para infecção e até 50% (cinquenta por cento) desses pacientes podem estar colonizados (28,31,32).

Com o aumento global da resistência bacteriana por *S. aureus* estratégias para prevenção de infecção e transmissão por este agente são necessárias. A estratégia de descolonização e eliminação do estado de portador nasal por *S. aureus* em pacientes renais crônicos dialíticos reduz as taxas de infecção, em especial bacteremias (39).

A pomada de mupirocina é utilizada como tratamento tópico padrão para descolonização nasal, porém há relatos de resistência crescente principalmente após o uso prolongado, o que limita o seu estabelecimento em protocolos clínicos na prevenção de infecção na população dialítica (26,36).

A aPDT revela-se como uma abordagem promissora pelo seu potencial efeito bactericida, inclusive nas bactérias multirresistentes e por sua baixa tendência a induzir resistência às drogas, além de ser uma terapia tópica, com efeitos adversos locais mínimos (quando existente), e por apresentar fácil aplicação e, portanto, proporcionar uma boa adesão (53–55). Este é o primeiro ensaio clínico que avaliou a aPDT como agente terapêutico na descolonização nasal.

3. HIPÓTESE

3.1. Hipótese de pesquisa

A aPDT é eficaz na descolonização nasal dos pacientes renais crônicos portadores nasais de *S. aureus* em tratamento hemodialítico.

4. OBJETIVOS

Para melhor entendimento os objetivos foram divididos em Fase 1 (estudo observacional de prevalência) e fase 2 (estudo clinico randomizado controlado e cego).

4.1. Fase 1 – Objetivos

- Avaliar a prevalência de colonização em fossas nasais por *Staphylococcus aureus*, incluindo MRSA, em pacientes com DRC em tratamento dialítico;
- Identificar e verificar possíveis associações que possam ser consideradas fatores de riscos para a colonização nasal por *S. aureus*, quais sejam: gênero, faixa etária, escolaridade, infecção de pele nos últimos 12 (doze) meses, uso de antibiótico nos últimos 12 (doze) meses, tempo de início de terapia dialítica e comorbidades associadas, através da aplicação de perguntas norteadoras de dados demográficos e clínicos.

4.2. Fase 2 – Objetivo Primário

Avaliar a eficácia da aPDT na descolonização nasal em pacientes portadores nasais de *S. aureus* com Doença Renal Crônica (DRC) em tratamento dialítico, comparada com o tratamento convencional com mupirocina.

4.3. Fase 2 – Objetivos Secundários

- Avaliar a eficácia de um único curso de descolonização nasal na prevenção de infecção por *S. aureus* nos DRC portadores nasais desta bactéria, comparando a incidência de infecção por *S. aureus* durante o período de comparação histórica (06 meses antes da randomização) com o mesmo período após os tratamentos;
- Avaliar a segurança da nova terapia (análise de efeitos adversos);

- Avaliar a prevalência de recolonização por *S. aureus* em fossas nasais em 01 (um) e 03 (três) meses após tratamentos;
- Estimativa de custo de tratamentos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico único-centro, randomizado, único-cego controlado e prospectivo com 06 (seis) meses de acompanhamento e está de acordo com os critérios para delineamento de um estudo clínico *CONSORT Statement*. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) - número do processo: 3.505.587 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) - número do processo: 3.645.881.

O projeto foi registrado na plataforma *www.clinicaltrial.gov* (*Number of Clinical Trial* - NCT 04047914) em agosto de 2019. Os questionários, as coletas e os tratamentos foram realizados no Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP e as amostras microbiológicas analisadas na Divisão de Laboratório Central - Seção de Microbiologia do HCFMUSP, no período de novembro de 2019 a janeiro de 2021.

Os dados serão publicados e não haverá nenhum tipo de restrição na inclusão de dados para a publicação. Todos os dados ficarão disponíveis para consulta, e todos os participantes terão acesso as suas fichas no momento que desejarem.

Didaticamente, o trabalho foi dividido em duas fases (figuras 2 e 3) e conforme anexo A (Fluxograma do estudo segundo Consort 2010):

1. **Primeira fase - epidemiológica:** Trata-se do recrutamento dos participantes, realização de perguntas norteadoras com informações epidemiológicas, clínicas e de comorbidades, e coleta de amostras microbiológicas por meio de *swab* da porção anterior das narinas para identificação dos pacientes com DRC em HD portadores nasal de *S. aureus*-basal (T₀).
2. **Segunda fase - intervenção:** Consiste na randomização para tratamento dos pacientes com DRC portadores nasal de *S. aureus* em dois grupos paralelos: G1 - grupo experimental (tratamento com aPDT) e G2 - grupo controle (tratamento com mupirocina), coleta de novas amostras microbiológicas após tratamento: até uma semana -T₁ (análise

de eficácia da descolonização), um mês - T₂ e três meses - T₃ (avaliar recolonização e sua prevalência), seguimento dos participantes por seis meses para avaliar a eficácia da descolonização nasal (único ciclo) na prevenção de infecção por *S. aureus* nesta população, comparando com os seis meses anteriores ao período da randomização, avaliação de segurança do tratamento (análise de efeitos adversos) e realização de uma estimativa de custos dos tratamentos (aPDT e mupirocina).

Os procedimentos não acarretaram encargos aos participantes, pois foram realizados durante o seu tratamento habitual de hemodiálise e todo material e insumos utilizados foram fornecidos pelo pesquisador.

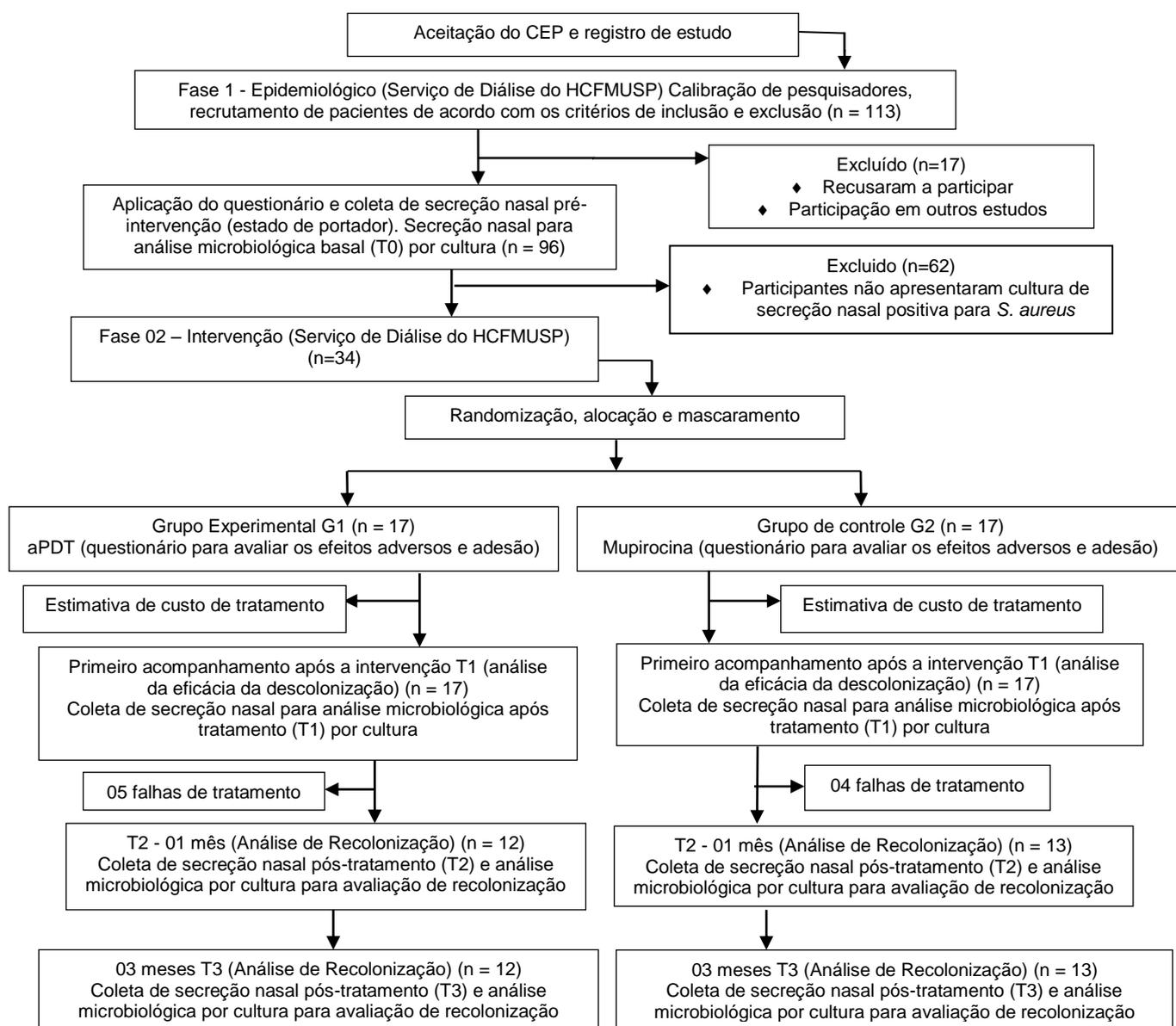


Figura 2 – Fluxograma do Estudo
Fonte: Própria Autora, 2020

Timeline- Ensaio Clínico Randomizado Comparativo de Tratamentos

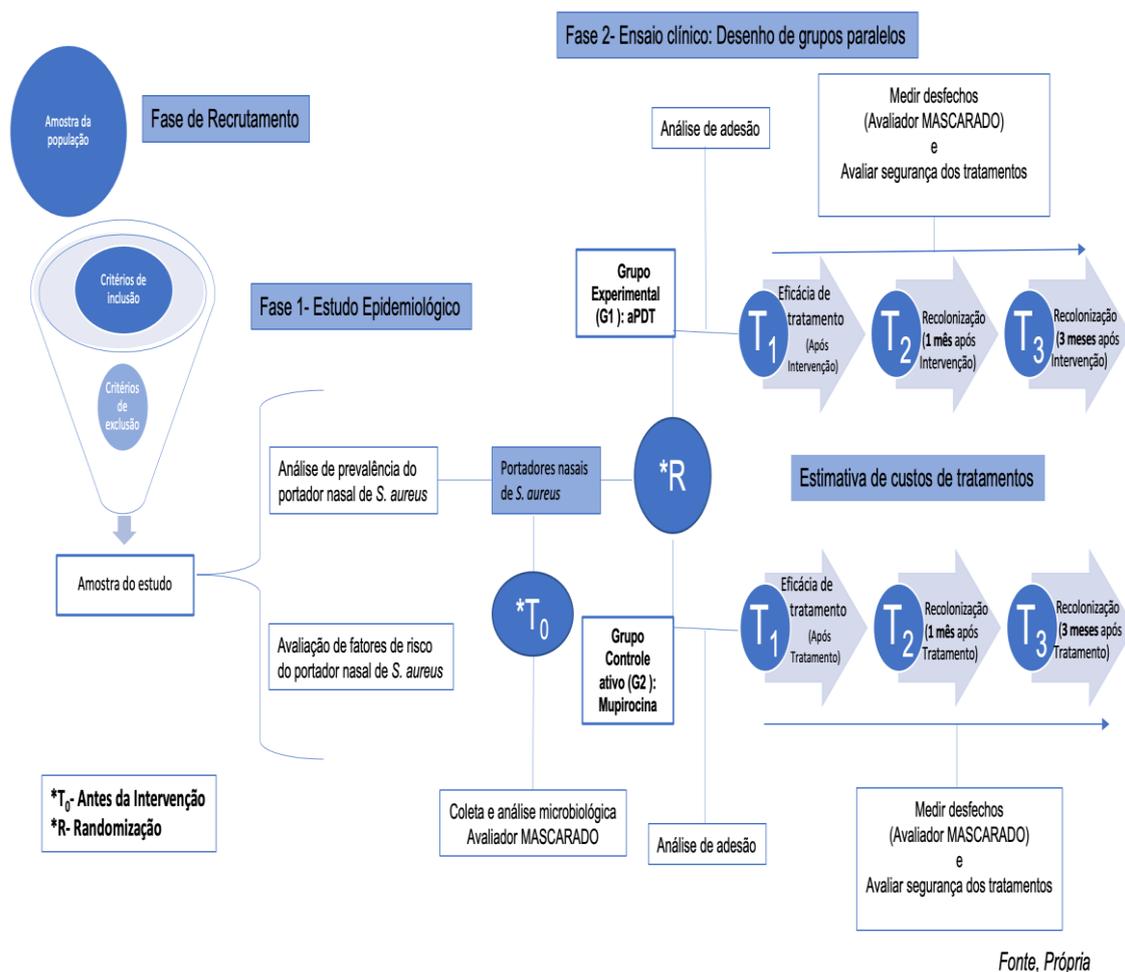


Figura 3 – Ensaio Clínico Randomizado Comparativo de Tratamentos
Fonte: Própria Autora, 2021

5.1. Fase 1 – Avaliação epidemiológica

O pesquisador principal realizou o convite aos participantes da pesquisa que estavam em tratamento no Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP e explicou o conteúdo da mesma. Aqueles que demonstraram compreensão e aceite assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes que desejaram receber os dados da pesquisa informaram o seu *e-mail* no TCLE e o artigo completo será fornecido assim que publicado. A fase de recrutamento durou um ano (novembro de 2019 a novembro de 2020) devido à pausa provocada pela pandemia COVID-19, pois, sendo o HCFMUSP referência no acolhimento e tratamento da

COVID-19, a entrada de profissionais externos ficou restrita entre o período de abril a setembro de 2020.

5.1.1 Tamanho da amostra

Para esta fase, a amostra foi de conveniência a fim de calcularmos a prevalência do portador nasal de *S. aureus* em pacientes com DRC que realizam tratamento no Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP. A literatura demonstra uma prevalência de portador nesta população que varia de 27-50% (16,32,36).

Assumindo uma prevalência de 30% (trinta por cento), como demonstra a maioria dos estudos (16,32,36), considerando um erro tipo I de 5% (cinco por cento) e poder de 80% (oitenta por cento) e uma variação de 13 (treze) pontos percentuais, estimamos que 103 (cento e três) pacientes são necessários para a realização da fase 1, acrescentamos 10% (dez por cento) para eventuais perdas.

Foram recrutados 113 (cento e treze) pacientes em tratamento de hemodiálise no HCFMUSP, destes, 17 (dezesete) pacientes se negaram a participar do trabalho.

5.1.2 Calibração e treinamento dos pesquisadores

Apenas o pesquisador principal realizou as perguntas norteadoras a fim de maximizar a reprodutibilidade das avaliações.

Para os procedimentos de coleta (*swab* nasal), 02 (dois) pesquisadores foram treinados. Esses procedimentos são importantes para maximizar a reprodutibilidade das avaliações.

Cada um coletou em turnos e dias diferentes do tratamento de hemodiálise.

5.1.3 Critérios de inclusão/exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes com DRC e que realizam tratamento de substituição renal (hemodiálise) no Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP;
- Idade >18 anos;
- Ambos os gêneros;
- Aceitem participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão:

- Gravidez ou amamentação;
- Presença de corpo estranho nasal;
- História de cirurgia em cavidade nasal recente (últimos 3 meses);
- Infecção ativa por *S. aureus* no momento da coleta ou no momento da randomização;
- Uso de antibiótico nasal tópico ou antibiótico sistêmico (via oral ou parenteral) nos últimos três meses;
- História de alergia grave à mupirocina ou ao azul de metileno;
- Participação em outro estudo.

Todos os pacientes foram analisados por intenção de tratar, exceto, por retirada de TCLE. Mesmo que um paciente não siga o tratamento original, este foi avaliado por intenção de tratar, ou seja, os pacientes foram analisados de acordo com o grupo original de randomização (não será desligado ou não analisado, deve ser seguido até o final).

5.1.4 Aplicação de anamnese e coleta de fatores de risco

Foram realizadas perguntas norteadoras em todos os pacientes que estiveram em atendimento durante o período de realização da Fase 1 do estudo para obtenção de dados sócio-demográficos e clínicos, tais como: idade, gênero, estado civil, ocupação, escolaridade, habitação, etiologia da DRC, comorbidades, tempo de tratamento dialítico até início do protocolo, presença de tabagismo, tipo de acesso venoso e tempo de uso, realização de transplante renal, uso de antibioticoterapia sistêmica nos últimos 12 (doze) meses, hospitalização ou infecção (incluindo de pele) nos últimos 12 (doze) meses.

Estas perguntas norteadoras nos permitiram avaliar possíveis fatores de riscos clínicos, demográficos e epidemiológicos relacionados ao estado de portador nasal de *S. aureus* nesta população.

5.1.5 Procedimento para coleta de amostra clínica (secreção nasal)

A coleta de secreção nasal foi realizada em todos os pacientes em atendimento, segundo os critérios de inclusão/exclusão, para determinação do portador nasal e sua prevalência nesta população.

As amostras foram obtidas em coletor tipo *swab* estéril (Absorve®) (figura 4A), por meio de técnica padronizada: rotação suave (movimentos circulares) por 05 (cinco) vezes em cada narina anterior (37,61) (figura 4B).

Os *swabs* foram acondicionados em tubos de transporte (Absorve®) em meio *Stuart* (figura 4A). Posteriormente (período < 4 horas), as amostras eram levadas à Divisão de Laboratório Central - Seção de Microbiologia do HCFMUSP.

As amostras pré-intervenção (T_0) identificadas com crescimento positivo para *S. aureus* foram submetidas à cultura bacteriana e perfil de sensibilidade antimicrobiana.

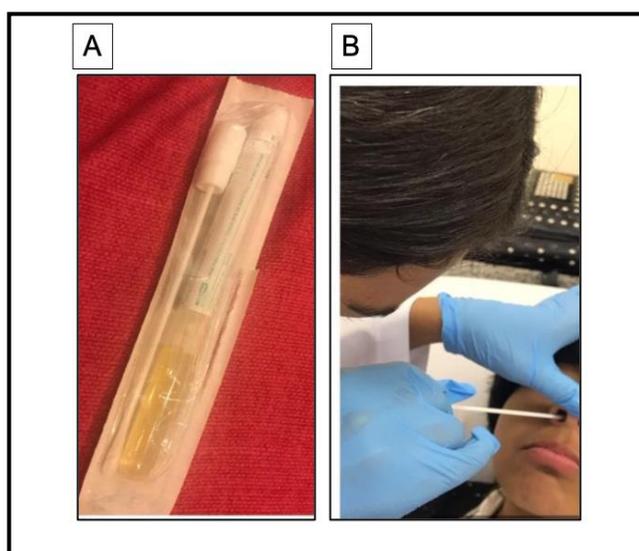


Figura 4 (A) - Swab estéril em meio Stuart
Figura 4 (B) - Técnica de coleta de secreção nasal
Fonte: Própria Autora, 2020

5.1.6 Procedimento laboratorial para identificação, cultura e antibiograma das amostras clínicas

Os *swabs* coletados foram semeados em placas de Ágar Sangue para realização de cultura microbiológica qualitativa. Não existe uma padronização técnica para a realização de quantificação bacteriana de *swab* nasal descrito na literatura, por isso foi realizado cultura qualitativa, estando em conformidade com outros trabalhos que também avaliaram colonização por *S. aureus* (39,61–64).

Posteriormente, colônias típicas de *S. aureus* (figura 5) foram selecionadas e transferidas para outra placa contendo uma matriz polimérica na qual a espectrometria de massa por dessorção-ionização a laser, conhecida como MALDI-TOF(Biomérieux®) - *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*. (figura 6A) foi aplicada para identificação do agente. A matriz era irradiada com um laser para vaporizar a amostra, com consequente ionização de várias moléculas, que eram aspiradas num tubo de vácuo e levadas a um detector: conforme a molécula, o tempo de chegada ao detector (*time of flight*) é diferente. Cada patógeno tem um espectro característico que é analisado por um *software*, sendo, portanto, realizado a identificação do agente microbiológico (65).

O Teste de Sensibilidade Antimicrobiana (TSA) foi realizado de forma automatizada pelo *Vitek 2* (Biomérieux® - figura 6B). Este sistema automatizado utiliza cartões de plásticos que apresentam o antimicrobiano liofilizado para determinar a concentração inibitória mínima (CIM). Os seguintes antimicrobianos foram analisados para verificar a susceptibilidade das cepas de *Staphylococcus aureus*: clindamicina, eritromicina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, oxacilina, penicilina, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprim, teicoplanina, tigeciclina e vancomicina.

Os resultados foram liberados de acordo com as recomendações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), M100-Ed 29/30 (66).

O Laboratório Central de Microbiologia do HCFMUSP é creditado pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) e pelo Colégio Americano de Patologia e segue as recomendações da *American Society Microbiology* (ASM) e do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Os materiais biológicos (*swabs* e culturas) foram descartados pelo Laboratório Central de Microbiologia do HCFMUSP conforme o Plano de Gerenciamento de Resíduos em Serviços de Saúde (PGRSS), regulamentados pela RDC 222/2018 da ANVISA (67).

Os materiais positivos para *S. aureus* foram armazenados em congelamento a ($- 60^{\circ} \text{C}$) ou menos, e serão mantidos no departamento de microbiologia do HCFMUSP por 05 (cinco) anos.



Figura 5 – Colônias típicas *S. aureus*
Fonte: Própria Autora, 2020



Figura 6(A) - MALDI -TOF - Identificação da espécie bacteriana

Figura 6(B) - VITEK 2 - Antibiograma por automação

Fonte 6(A): CQC Tecnologia de Sistemas Diagnósticos. [VITEK MS PLUS] [Illustration on the internet]. Cuiabá/MT: CQC, 2017. Acesso 2020 Mar 02 Disponível em http://www.cqc.com.br/produtos/vitek_ms_plus.

Fonte 6 (B): Biomerieux. [VITEK 2 Healthcare] [Illustration on the internet]. United States of America/USA. Acesso 2020 Mar 02 Disponível em <https://www.biomerieux-usa.com/vitek-2>.

5.2. Fase 2 – Ensaio clínico randomizado com dois braços paralelos de intervenção (aPDT ou Mupirocina)

Após análise do resultado laboratorial da Fase 1, os participantes portadores nasais de *S. aureus* foram convidados a continuar no estudo (Fase 2). Aqueles que não foram portadores receberam orientações quanto aos cuidados de prevenção de infecção. Foi entregue o resultado do exame a cada um deles junto com um *souvenir*, como reforço positivo para a adesão aos novos protocolos.

5.2.1 Cálculo do tamanho da amostra

Este é um estudo de superioridade, para alcançar um efeito de 0,20 (15,16,32,36,37,45) entre os dois grupos (tratamento convencional e aPDT), para a ausência de bactérias (*S. aureus*) em culturas microbiológicas, assumindo-se o erro tipo 1 de 0,05 (bicaudal), um poder de 80% (oitenta por cento) e um desvio padrão de 20% (vinte por cento), o tamanho total da amostra foi de 34 (trinta e quatro) pacientes, distribuídos em dois grupos.

O cálculo amostral foi realizado com base na fórmula de cálculo descrita por Kadam e Bhalerao (68). As coletas microbiológicas e os tratamentos foram realizados durante o tratamento habitual de hemodiálise, portanto, o tamanho da amostra somente será alterado se o paciente vier ao óbito ou desistir de participar do estudo clínico.

5.2.2 Randomização

Para distribuir aleatoriamente os participantes nos grupos experimentais, foi realizado um sorteio com 36 (trinta e seis) números por meio de lista de números aleatórios através do programa *Microsoft Excel*, versão 2017.

A distribuição dos grupos foi idêntica (1:1) para os dois grupos. Esta foi realizada em 06 (seis) blocos aleatórios de 06 (seis) pacientes. Envelopes opacos foram identificados com números sequenciais (1 a 36) e no seu interior havia a informação do tratamento correspondente conforme a ordem obtida no sorteio.

Os envelopes foram selados e permaneceram lacrados em ordem numérica até o momento dos tratamentos de descolonização nasal. O sorteio e

a preparação dos envelopes foram realizados por uma pessoa não envolvida no estudo. Imediatamente antes do tratamento das fossas nasais o pesquisador responsável pelo tratamento abriu um envelope (sem alterar a sequência numérica) e realizou o procedimento indicado.

O autor da pesquisa (D.T.B) ficou responsável pelo armazenamento (plataformas digitais) e tabulação das informações e o estatístico foi responsável pela análise estatística dos dados. As fichas dos pacientes (questionário de anamnese, dados demográficos, fatores de risco e o TCLE) serão guardadas em arquivo durante 10 (dez) anos.

5.2.3 Mascaramento do estudo

O Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP é considerado um setor crítico, com pacientes portadores de diversas comorbidades e em uso de dispositivos (acesso venoso central), e, portanto, qualquer procedimento terapêutico destinado a estes pacientes deve ser realizado por médico, sendo autorizado somente à pesquisadora principal (D.T.B). Desta forma, a pesquisadora (D.T.B) responsável pela realização dos tratamentos (que abriu os envelopes da randomização) sabia qual tratamento foi atribuído a cada paciente. O paciente não foi mascarado pela diferença entre a natureza dos tratamentos.

Os pesquisadores que realizaram as coletas de *swabs* nasal pós-intervenção, assim como o microbiologista responsável pelas culturas microbiológicas, foram mascarados.

5.2.4 Desenho experimental

Após randomização, os 34 (trinta e quatro) pacientes foram alocados em braços paralelos nos grupos experimental e controle, da seguinte forma:

G1 – Grupo Experimental (n=17) – Realizado o tratamento com azul de metileno e LED nas narinas (descrita em detalhes no item Protocolo de Tratamento com aPDT).

G2 – Grupo controle (n=17) – Realizado o tratamento padrão com mupirocina tópica (descrita em detalhes no item Protocolo de Tratamento com Mupirocina).

5.2.4.1 Protocolo de tratamento com aPDT

Os pacientes do Grupo 1 receberam aPDT que associava o azul de metileno à uma fonte de luz com comprimento de onda na faixa do vermelho ($\lambda = 660 \text{ nm}$).

Os procedimentos foram realizados pelo pesquisador principal conforme descrito:

- Aplicação de azul de metileno 0,01% (Chimiolux 1, DMC, São Carlos, São Paulo - Água purificada e azul de metileno) 0,5 ml em algodão (01 algodão por narina) a fim de cobrir a extensão interna de cada narina com tempo de pré irradiação de 10 (dez) minutos - figura 7C. Os algodões foram previamente esterilizados em autoclave - figuras 7A e 7B.
- As irradiações foram realizadas com diodo emissor de luz (LED - *Light-emitting diode*) vermelho ($\lambda = 660 \text{ nm}$), durante 300 (trezentos) segundos, irradiância de 400 mW/cm^2 , exposição radiante 124 J/cm^2 , com aplicação uniforme em cada narina anterior (vestíbulo nasal - área média de 1 cm^2 (69)) embalado com papel filme (Protótipo Prof. Dr. Deana, AM) - figura 8.
- Durante a aplicação do LED, ambos, paciente e operador, utilizaram óculos de proteção - figura 8D.

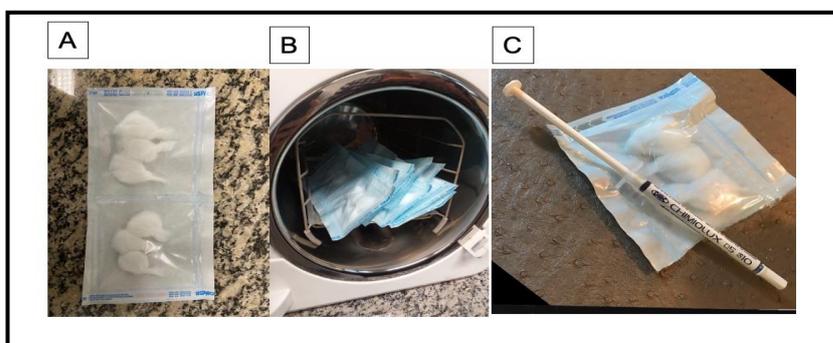


Figura 7(A) e (B) - Algodões esterilizados em autoclave
Figura 7(C) - Azul de metileno 0,01% (Chimiolux 1, DMC)

Fonte: Própria Autora, 2020

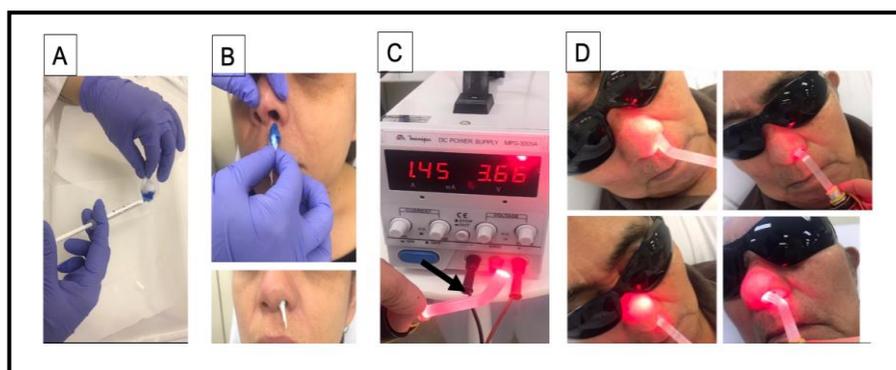


Figura 8 – Protocolo de tratamento com aPDT

Figura 8(A) - Preparação do algodão embebido em azul de metileno 0,01% (01 algodão por narina)

Figura 8(B) - Algodão introduzido em narina anterior (tempo de pré irradiação 10 min em cada narina)

Figura 8(C) - Fonte com os parâmetros e LED (protótipo Deana, AM)

Figura 8(D) - Aplicação do LED (05 min em cada narina, nas 04 paredes internas da mucosa)
Fonte: Própria Autora, 2020

Tabela 02 - Parâmetro dosimétrico empregado no tratamento com aPDT adaptado de *Street* e colaboradores (55).

PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS	
Comprimento de onda [nm]	660
Modo de funcionamento	Contínuo (300 segundos)
Potência [mW]	400 mW
Área da superfície alvo [cm ²]	1 cm ²
Tempo de exposição [s]	300
Irradiância [mW/cm ²]	400 mW/cm ²
Exposição radiante [J/cm ²]	120 J/cm ²
Energia radiante [J]	120 J
Número de pontos irradiados	4 (paredes interna da narina anterior)
Locais de aplicação	Vestíbulo nasal (narina anterior)
Técnica de aplicação	Iluminação uniforme do tecido
Número de sessões e frequência	Sessão única
Fotosensibilizador	Azul de metileno (0,01%)

Fonte: Própria Autora, 2020

5.2.4.2 Protocolo de tratamento com Mupirocina

A terapia de descolonização considerada padrão pela literatura (26) foi feita com pomada de Mupirocina a 2% (dois por cento) em vaselina sólida

(Farmácia *Buenos Ayres*) - (figura 9A), aplicada em narina anterior, 02 (duas) vezes ao dia por 05 (cinco) dias.

A pomada foi fornecida pelos pesquisadores, sendo depositada em um frasco previamente higienizado com álcool a 70% (setenta por cento), figuras 9B e 9C.

O procedimento era realizado pelo próprio paciente ou por seu cuidador conforme descrito:

- Higienização das mãos com álcool gel;
- Aplicação com cotonete quantidade de pomada suficiente para umedecer todas as paredes mucosas das narinas anteriores (direita e esquerda);
- Higienização das mãos (com água e sabão) após procedimento.

Durante o tratamento de hemodiálise, o pesquisador orientou o paciente ou o seu cuidador quanto a forma e a quantidade de aplicação tópica nasal da pomada de Mupirocina, sendo a primeira dose da mesma aplicada em uma narina (região anterior) pelo pesquisador e o paciente realizava na outra narina. Desta forma, o participante se tornava apto a replicar o procedimento em seu domicílio durante o tempo de intervenção.

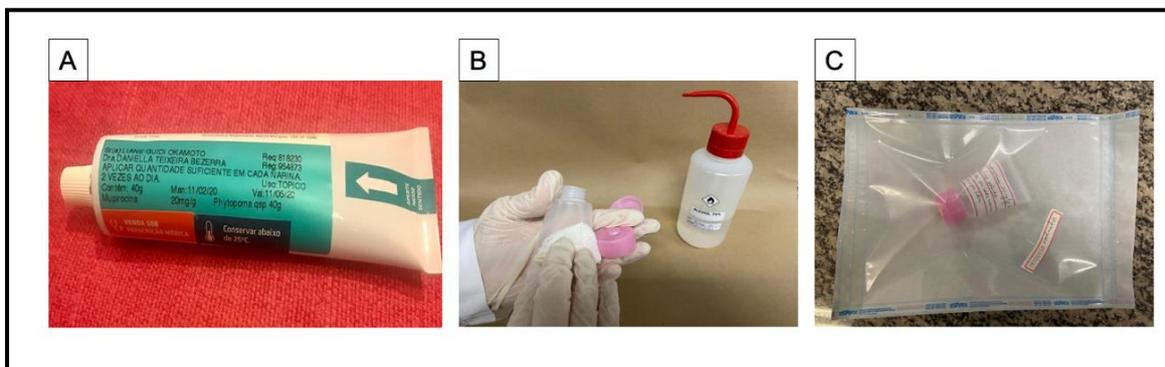


Figura 9(A) - Pomada de mupirocina 2% em vaselina sólida.

Figura 9(B) - Frasco higienizado com álcool 70%.

Figura 9(C) - Frasco identificado para envase da Mupirocina 2%.

Fonte: Própria Autora, 2020

5.2.5 Coleta microbiológica da secreção nasal pós-tratamento das narinas

As amostras de secreção nasal foram obtidas exatamente como descrito anteriormente, foram identificadas e levadas para o laboratório, dentro de no máximo 04 (quatro) horas.

As coletas foram realizadas após o término da descolonização com aPDT ou com mupirocina (T₁) com objetivo de avaliar a eficácia da descolonização. Ambos os braços do estudo foram seguidos por 06 (seis) meses e novas coletas foram realizadas nos tempos T₂ e T₃, com 01 (um) e 03 (três) meses após intervenção, respectivamente, com objetivo de avaliar a possibilidade de recolonização, exceto nos participantes que apresentaram as amostras (T₁) positivas para *S. aureus*, significando falha de tratamento. Nestes casos, oferecemos aos participantes a possibilidade de um novo ciclo de tratamento, caso desejassem, com a mupirocina, tratamento indicado na literatura para este fim.

5.2.6 Procedimento laboratorial para identificação, cultura e antibiograma das amostras clínicas

As amostras coletadas pós procedimentos de descolonização seguiram o mesmo processo descrito no item 5.1.6 - Procedimento laboratorial para identificação, cultura e antibiograma das amostras clínicas, descrito na Fase 1, comparando a eficácia de descolonização das diferentes abordagens em estudo.

5.2.7 Avaliação de segurança

Dados sobre os efeitos adversos aos tratamentos foram coletados com questionamentos direcionados para os efeitos colaterais comuns, tanto para a mupirocina (espirros, obstrução nasal, pruridos, desconforto ou queimação local) quanto para aPDT (aumento de temperatura local, dor, queimação, prurido), juntamente com texto livre aberto.

5.2.8 Avaliação de infecção

Através do sistema informatizado de notificação de infecção hospitalar do Serviço de Hemodiálise do HCFMUSP, identificamos todas as infecções que os participantes (DRC portadores nasais de *S. aureus*) tiveram em até 06 (seis) meses antes da randomização e no mesmo intervalo de tempo

após randomização/intervenção, com intuito de avaliarmos se um ciclo de descolonização nasal seria efetivo na prevenção de infecção por *S. aureus* nesta população e se teríamos alguma diferença quanto a eficácia dos tratamentos realizados em relação a prevenção. Foi considerada toda infecção que tenha sido identificado o *S. aureus* como agente etiológico e também aquelas sem agente identificado, mas que podem estar relacionadas ao *S. aureus* (exemplo: celulite, abscesso, furunculose, infecção da via do acesso venoso etc).

5.2.9 Estimativa de custo

Para avaliação dos custos de cada procedimento foram elencados os materiais, insumos e recursos humanos necessários para a realização das intervenções (mupirocina e aPDT) e realizado pesquisa de custo, conforme apêndice B.

5.2.10 Desfechos do estudo

5.2.10.1 Desfecho primário

- Eficácia da descolonização – avaliada através de variável de desfecho *hard*, qualitativa e dicotômica: cultura microbiológica - MALDI-TOF (Biomérieux®) - *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight* - antes da intervenção (T₀ - presença de *S. aureus* em cultura de secreção nasal coletada por *swab*) e após a realização dos tratamentos para descolonização nasal com aPDT ou mupirocina (T₁ - presença ou ausência de *S. aureus* em cultura de secreção nasal coletada por *swab*).

5.2.10.2 Desfechos secundários

- Análise de segurança- avaliada através de variável qualitativa obtida através de questionamentos sobre os efeitos adversos mais comuns dos tratamentos.

- Prevalência de recolonização – avaliada através de variável *hard*, qualitativa e dicotômica: após um mês (T₂) e três meses (T₃) dos tratamentos (aPDT e mupirocina), realizado coleta de secreção nasal através de *swab* para análise microbiológica qualitativa (presença ou ausência de *S. aureus* em cultura).
- Prevenção de Infecção – avaliada através de variável qualitativa dicotômica: coletado dados de infecção relacionadas ao *S. aureus*, no período de 06 (seis) meses antes da randomização e 06 (seis) meses após a randomização, através de sistema informatizado do HCFMUSP.
- Estimativa de custo - levantados custos quanto aos recursos humanos, medicamentos e insumos necessários para a realização das intervenções.

5.2.11 Análise estatística

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi aplicado para avaliar normalidade de cada variável quantitativa. As variáveis foram apresentadas como média e Desvio Padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste *t-Student* ou teste de *Mann-Whitney* foi usado para comparar todas as variáveis quantitativas.

Os testes Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para avaliar as variáveis qualitativas de associação, como na análise de infecção entre os grupos de tratamentos, pré x pós intervenções.

O modelo de regressão logística foi ajustado para avaliar variáveis como (idade, gênero, escolaridade, comorbidades, uso de cateter ou fístula, uso de antibiótico, tempo de terapia dialítica, internação ou infecção prévias) relacionadas ($p < 0,10$) com colonização nasal por *S. aureus*.

Todos os testes foram realizados usando o SPSS, v. 18 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

6. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em 02 (duas) fases:

- Fase 1: análise da prevalência do portador nasal de *Staphylococcus aureus*.
- Fase 2: análise dos tratamentos (Mupirocina e aPDT), alocados por randomização.

6.1 Resultados da Fase 1: análise da prevalência do portador nasal de *Staphylococcus aureus*

Nesta fase foram avaliados 96 (noventa e seis) pacientes com idade média de 45,99 anos e desvio padrão de 17,47 anos, idade mínima de 18 (dezoito) anos e máxima de 82 (oitenta e dois) anos. Quarenta e sete pacientes, (49%) foram do sexo masculino e a maioria com ensino médio, 49 (quarenta e nove) (51,6%). Residiam em casas com três ou mais pessoas, 59 (cinquenta e nove) (61,5%). As residências eram na maioria 51 (cinquenta e uma) (53,1%), com cinco ou mais cômodos. 43 (quarenta e três) pacientes (44,8%) possuíam emprego formal e um (1%) estava em licença médica. A maioria, 43 (quarenta e três) (59,7%), apresentava renda familiar entre 01 e 02 salários-mínimos, tabela 3.

Tabela 3 – Dados demográficos

(continua)

Variável	Portador nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>			p
	Não 62 (65%)	Sim 34 (35%)	Total 96	
Idade (anos), média e desvio padrão	49,79 ± 17,11	39,06 ± 16,14	45,99 ± 17,47	0,003*
Sexo (masculino)	33 (53,2%)	14 (41,2%)	47 (49%)	0,259**
Escolaridade				0,798**
Fundamental	13 (21,3%)	8 (23,5%)	21 (22,1%)	
Médio	33 (54,1%)	16 (47,1%)	49 (51,6%)	
Superior	15 (24,6%)	10 (29,4%)	25 (26,3%)	
Nº de pessoas na casa				0,095**
1	6 (9,7%)	4 (11,8%)	10 (10,4%)	
2	22 (35,5%)	5 (14,7%)	27 (28,1%)	
≥3	34 (54,8%)	25 (73,5%)	59 (61,5%)	
Nº de cômodos na casa				0,893***
1-1	3 (4,8%)	1 (2,9%)	4 (4,2%)	
3-4	26 (41,9%)	15 (44,1%)	41 (42,7%)	
≥5	33 (53,2%)	18 (52,9%)	51 (53,1%)	

Tabela 3 - Dados demográficos

				(conclusão)
Profissão				0,221***
Afastado pelo INSS	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (1%)	
Aposentado	17 (27,4%)	6 (17,6%)	23 (24%)	
Desempregado	6 (9,7%)	4 (11,8%)	10 (10,4%)	
Do lar	7 (11,3%)	3 (8,8%)	10 (10,4%)	
Estudante	3 (4,8%)	6 (17,6%)	9 (9,4%)	
Atividade formal	29 (46,8%)	14 (41,2%)	43 (44,8%)	
Renda familiar (salário mínimo)				0,493**
1-2	28 (59,6%)	15 (60,0%)	43 (59,7%)	
3-4	11 (23,4%)	8 (32,0%)	19 (26,4%)	
≥4	8 (17,0%)	2 (8,0%)	10 (13,9%)	

*Teste t-Student, **Teste qui-quadrado, ***Teste da razão de verossimilhança

Na fase 1, foram encontrados 34 (trinta e quatro) (35%) pacientes portadores nasais de *Staphylococcus aureus*, 31 (trinta e um) (91,2%) portadores de MSSA e 03 (três) (8,8%) portadores de MRSA.

Com o seguimento destes pacientes, ao todo foram isoladas 63 (sessenta e três) cepas de *S. aureus* em fossas nasais (34 cepas na identificação do estado de portador e 29 cepas após as intervenções, na avaliação da eficácia dos tratamentos e recolonização), destas, 43 (quarenta e três) (68,2%) eram resistentes a duas ou três classes de antibióticos.

Mais da metade das cepas de *S. aureus* isoladas foram resistentes à clindamicina, porém eram sensíveis a oxacilina (MSSA).

Todas as cepas foram sensíveis à levofloxacina, gentamicina e vancomicina. O perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, conforme as cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em fossas nasais, está demonstrado na tabela 4.

Tabela 4 - Perfil de susceptibilidade das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em fossas nasais

Antimicrobianos	(continua)					
	Cepas pré-intervenção (n=34)			Cepas pós-intervenção (n= 29)		
	Resistente N (%)	Sensível N (%)	Intermediário N (%)	Resistente N (%)	Sensível N (%)	Intermediário N (%)
Clindamicina	19 (55,8)	15 (44,2)	0	16 (55)	13 (45)	0
Eritromicina	22 (64,7)	12 (35,3)	0	16 (55)	13 (45)	0
Gentamicina	0	34 (100)	0	0	29 (100)	0
Levofloxacina	0	34 (100)	0	0	29 (100)	0
Linezolida	0	34 (100)	0	0	29 (100)	0
Oxacilina	3 (8,83)	31 (91,17)		2 (6,8)	27 (93,2)	0
Penicilina	34 (100)	0	0	29 (100)	0	0
Rifampicina	0	34 (100)	0	0	29 (100)	0
SMX-TMP*	1 (2,9)	33 (97,1)	0	2 (6,8)	27 (93,2)	0

Tabela 4 - Perfil de susceptibilidade das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas em fossas nasais

						(conclusão)
Teicoplanina	0	34(100)	0	0	29 (100)	0
Tigeciclina	0	34(100)	0	0	29 (100)	0
Vancomicina	0	34(100)	0	0	29 (100)	0

*Sulfametoxazol-Trimetoprim

Três (8,8%) pacientes foram identificados como sendo colonizados por cepas resistentes à oxacilina (MRSA). Além de resistência à oxacilina, as cepas destes pacientes também eram resistentes a penicilina e uma a eritromicina. A tabela 5 caracteriza o perfil dos pacientes colonizados com MRSA.

Tabela 5 - Perfil dos pacientes colonizados com MRSA

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Idade (anos)	44	33	19
Genero	masculino	feminino	masculino
Tempo de diálise (meses)	> 240	>120	30
Acesso venoso	*FAV	*FAV	Permcath
Comorbidades	#CAKUT/hepatite C	Aplasia de células vermelhas	+LES
Antibiótico (últimos 12 meses)	Não	Não	Sim
Tabagismo	Não	Não	Não
Infecção (últimos 12 meses)	Não	Não	Sim
Internação (últimos 12 meses)	Não	Não	Não
Corticóide (últimos 3 meses)	Sim	Não	Sim
Intervenção	aPDT	Mupirocina	Mupirocina
Cultura pós-intervenção (T1)	negativa	negativa	negativa
Cultura após 01 mês de tratamento (T2)	negativa	MRSA	negativa
Cultura após 03 meses de tratamento (T3)	negativa	negativa	negativa
Padrão de resistência do MRSA	OXA/PN	OXA/PN	&OXA/PN/ERITRO

*Fístula arteriovenosa #CAKUT(anomalias congênitas do rins e trato urinário) +Lupus Eritematoso Sistêmico &OXA/PN/ERITRO (antibióticos oxacilina, penicilina e eritromicina)

Os pacientes não portadores apresentaram idade superior aos pacientes portadores nasais de *Staphylococcus aureus*, ($49,79 \pm 17,11$ vs $39,06 \pm 16,14$ anos, $p=0,003$), respectivamente. A distribuição das demais características demográficas foi homogênea nos grupos de pacientes não portadores e portadores de nasais de *Staphylococcus aureus*, tabela 3.

A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial [50(52,1%)], seguida de diabetes mellitus observada em 24 (vinte e quatro)

(25,3%) pacientes. As demais comorbidades observadas foram acidente vascular cerebral [8(8,3%)], hepatopatia crônica [8 (8,3%)], dislipidemia [6 (6,3%)], insuficiência cardíaca [5(5,2%)]. Dezoito pacientes (18,8%) informaram antecedente de tabagismo, porém apenas 04 (quatro) (4,2%) relataram tabagismo atual, tabela 6.

Os grupos de não portadores e portadores nasais de *Staphylococcus aureus* apresentaram-se homogêneos em relação a estas comorbidades/tabagismo, tabela 6.

Tabela 6 - Comorbidades/hábito

Comorbidades/hábito	Portador nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>			p
	Não 62 (65%)	Sim 34 (35%)	Total 96	
Hipertensão arterial sistêmica	33 (53,2%)	16 (47,1%)	50 (52,1%)	0,563**
Acidente vascular cerebral	3 (4,8%)	5 (14,7%)	8 (8,3%)	0,127***
Hepatopatia crônica	6 (9,7%)	2 (5,9%)	8 (8,3%)	0,708***
Dislipidemia	4 (6,5%)	2 (5,9%)	6 (6,3%)	1,000***
Insuficiência cardíaca	3 (4,8%)	2 (5,9%)	5 (5,2%)	1,000***
Diabetes mellitus	18 (29%)	6 (18,2%)	24 (25,3%)	0,247**
Uso de insulina	6 (33,3%)	3 (50%)	9 (37,5%)	0,635***
Díalise peritoneal anterior	13 (21%)	9 (26,5%)	22 (22,9%)	0,540**
Tabagismo atual	3 (4,8%)	1 (2,9%)	4 (4,2%)	1,000***

Teste qui-quadrado, *Teste exato de Fisher.

Na análise da fase 1, foram observados em relação aos participantes: infecção anterior por *S. aureus* em 8 (oito) (8,3%), infecção (últimos 12 meses) em 53 (cinquenta e três) (55,2%), antibiótico (últimos 12 meses) em 49 (quarenta e nove) (51%), internação (últimos 2 meses) em 20 (vinte) (20,8%), transplante renal prévio em 27 (vinte e sete) (28,1%) e uso de corticoide ou imunossupressor (últimos 03 meses) em 13 (treze) (13,5%). A maioria dos participantes apresentava tempo de diálise na classe de 1 a 5 anos, com 36 (trinta e seis) (37,5%), assim como o tempo do cateter/FAV, 32 (trinta e dois) (33,3%).

Quando as variáveis foram avaliadas, infecção anterior por *S. aureus*, infecção independente do agente (últimos 12 meses), uso prévio de antibiótico (últimos 12 meses), antecedente de internação (últimos 12 meses), transplante prévio e tempo de diálise, não foi observado diferença estatisticamente significativa, tabela 7.

O grupo não portador nasal de *Staphylococcus aureus* apresentou percentual menor de uso de corticoide ou imunossupressor (últimos 03 meses) em relação ao grupo portador, [4 (6,5%) vs 9 (26,5%), $p=0,011$], respectivamente, tabela 7.

Tabela 7 - Dados clínicos

Variável	Portador nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>			p
	Não 62 (65%)	Sim 34 (35%)	Total 96	
Infecção anterior por <i>S.aureus</i>	4 (6,5%)	4 (11,8%)	8 (8,3%)	0,448****
Infecção (últimos 12 meses)	37 (59,7%)	16 (47,1%)	53 (55,2%)	0,234**
Antibiótico (últimos 12 meses)	35 (56,5%)	14 (41,2%)	49 (51%)	0,152**
Internação (últimos 12 meses)	15 (24,2%)	5 (14,7%)	20 (20,8%)	0,274**
Transplante	18 (29%)	9 (26,5%)	27 (28,1%)	0,789**
Corticoide ou imunossupressor (últimos 3 meses)	4 (6,5%)	9 (26,5%)	13 (13,5%)	0,011****
Tempo de diálise				0,570***
<1 ano	6 (9,7%)	6 (17,6%)	12 (12,5%)	
1-5 anos	24 (38,7%)	12 (35,3%)	36 (37,5%)	
5-10 anos	16 (25,8%)	9 (26,5%)	25 (26,0%)	
10-20 anos	7 (11,3%)	5 (14,7%)	12 (12,5%)	
>20 anos	9 (14,5%)	2 (5,9%)	11 (11,5%)	
Cateter/fístula				0,406**
FAV	40 (64,5%)	19 (55,9%)	59 (61,5%)	
PERMCATH	22 (35,5%)	15 (44,1%)	37 (38,5%)	
Tempo do cateter/FAV				0,988***
<1 ano	17 (27,4%)	9 (26,5%)	26 (27,1%)	
1-5 anos	21 (33,9%)	11 (32,4%)	32 (33,3%)	
5-10 anos	16 (25,8%)	10 (29,4%)	26 (27,1%)	
10-20 anos	3 (4,8%)	2 (5,9%)	5 (5,2%)	
>20 anos	5 (8,1%)	2 (5,9%)	7 (7,3%)	

Teste qui-quadrado, *Teste da razão de verossimilhança, ****Teste exato de Fisher.

6.2 Resultados da Fase 2: análise dos tratamentos (Mupirocina e aPDT), alocados por randomização.

Os 34 (trinta e quatro) (35%) portadores nasais de *Staphylococcus aureus* observados na fase 1 foram convidados a participarem da fase 2 do estudo onde foram alocados aleatoriamente para os tratamentos com Mupirocina (17 participantes) e aPDT (17 participantes).

Com relação aos dados demográficos, não foram observadas associações significantes entre os grupos Mupirocina e aPDT, tabela 8.

Tabela 8 - Dados demográficos segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT).

Variável	Tratamento			p
	Mupirocina n=17	aPDT n=17	Total n=34	
Idade (anos), média e desvio padrão	40,59 ± 15,16	40,59 ± 17,39	37,53 ± 16,14	0,588*
Sexo (masculino)	6 (35,3%)	8 (47,1%)	14 (41,2%)	0,486**
Escolaridade				0,212***
Fundamental	2 (11,8%)	6 (35,3%)	8 (23,5%)	
Médio	10 (58,8%)	6 (35,3%)	16 (47,1%)	
Superior	5 (29,4%)	5 (29,4%)	10 (29,4%)	
Número pessoas na casa				0,525***
1	3 (17,6%)	1 (5,9%)	4 (11,8%)	
2	2 (11,8%)	3 (17,6%)	5 (14,7%)	
≥3	12 (70,6%)	13 (76,5%)	25 (73,5%)	
Número de cômodos na casa				0,236***
1-2	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (2,9%)	
3-4	9 (52,9%)	6 (35,3%)	15 (44,1%)	
≥5	7 (41,2%)	11 (64,7%)	18 (52,9%)	
Profissão				0,631***
Afastamento pelo INSS	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (2,9%)	
Aposentado	3 (17,6%)	3 (17,6%)	6 (17,6%)	
Desempregado	3 (17,6%)	1 (5,9%)	4 (11,8%)	
Do lar	1 (5,9%)	2 (11,8%)	3 (8,8%)	
Estudante	2 (11,8%)	4 (23,5%)	6 (17,6%)	
Atividade formal	7 (41,2%)	7 (41,2%)	14 (41,2%)	
Renda familiar (salário mínimo)				0,192***
1-2	7 (58,3%)	8 (61,5%)	15 (60,0%)	
3-4	3 (25,0%)	5 (38,5%)	8 (32,0%)	
≥4	2 (16,7%)	0 (0%)	2 (8,0%)	

*Teste t-Student, **Teste qui-quadrado, ***Teste da razão de verossimilhança.

Os grupos de tratamentos foram homogêneos em relação às comorbidades e hábito, tabela 09.

Tabela 09 - Comorbidades/hábito segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT)

Variável	Tratamento			p
	Mupirocina n=17	aPDT n=17	Total n=34	
Hipertensão arterial sistêmica	7 (41,2%)	9 (52,9%)	16 (47,1%)	0,492**
Acidente vascular cerebral	3 (17,6%)	2 (11,8%)	5 (14,7%)	1,000***
Hepatopatia crônica	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (5,9%)	1,000***
Dislipidemia	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (5,9%)	1,000***
Insuficiência cardíaca	2 (11,8%)	0 (0%)	2 (5,9%)	0,485***
Diabetes mellitus	2 (11,8%)	4 (25%)	6 (18,2%)	0,398***
Insulina	1 (50%)	2 (50%)	3 (50%)	1,000***
Diálise peritoneal anterior	4 (23,5%)	5 (29,4%)	9 (26,5%)	1,000***
Tabagismo	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (2,9%)	1,000***

Teste qui-quadrado, *Teste exato de Fisher.

Os grupos de tratamentos foram homogêneos em relação às informações quanto às infecções, uso de antibióticos e corticoides, internações, transplante, diálise e cateter, tabela 10.

Tabela 10 - Dados clínicos segundo os grupos de tratamentos (Mupirocina e aPDT).

Variável	Tratamento			p
	Mupirocina n=17	aPDT n=17	Total n=34	
Infecção anterior por <i>S.aureus</i>	2 (11,8%)	2 (11,8%)	4 (11,8%)	1,000****
Infecção (últimos 12 meses)	6 (35,3%)	10 (58,8%)	16 (47,1%)	0,169**
Antibiótico (últimos 12 meses)	5 (29,4%)	9 (52,9%)	14 (41,2%)	0,163**
Internação (últimos 12 meses)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	5 (14,7%)	0,335****
Transplante	4 (23,5%)	5 (29,4%)	9 (26,5%)	1,000****
Corticoide ou imunossupressor (últimos 3 meses)	4 (23,5%)	5 (29,4%)	9 (26,5%)	1,000****
Tempo de diálise				0,193***
<1 ano	3 (17,6%)	3 (17,6%)	6 (17,6%)	
1-5 anos	3 (17,6%)	9 (52,9%)	12 (35,3%)	
5-10 anos	6 (35,3%)	3 (17,6%)	9 (26,5%)	
10-20 anos	4 (23,5%)	1 (5,9%)	5 (14,7%)	
>20 anos	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (5,9%)	
Cateter/fístula				0,730**
FAV	9 (52,9%)	10 (58,8%)	19 (55,9%)	
PERMCATH	8 (47,1%)	7 (41,2%)	15 (44,1%)	
Tempo do cateter/FAV				0,369***
<1 ano	3 (17,6%)	6 (35,3%)	9 (26,5%)	
1-5 anos	5 (29,4%)	6 (35,3%)	11 (32,4%)	
5-10 anos	6 (35,3%)	4 (23,5%)	10 (29,4%)	
10-20 anos	2 (11,8%)	0 (0%)	2 (5,9%)	
>20 anos	1 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (5,9%)	

Teste qui-quadrado, *Teste da razão de verossimilhança, ****Teste exato de Fisher.

Não se observou diferenças entre os tratamentos em relação aos desfechos principal e secundários, tabelas 11 e 12.

Tabela 11 – Desfechos

(continua)

Variável	Tratamentos			p	Estimativa de efeito (95% IC)
	Mupirocina n=17	aPDT n=17	Total n=34		
Desfecho Principal					
Eficácia	13 (76,5%)	12 (70,6%)	25 (73,5%)	1,000****	RR 0,92 (0,61-1,38) RRR 8% (- 0,4 a 0,4) NNT 17 (-4 a 4)
Desfechos secundários					
Adesão ao tratamento	13 (76,5%)	17 (100%)	30 (88,2%)	0,103****	RR 1,3 (1,0 a 1,7)
Efeito adverso (prurido e espirros)	4 (23,5%)	0 (0%)	4 (11,8%)	0,103****	

Tabela 11 - Desfechos

(conclusão)

Variáveis categóricas são reportadas com n (%). ****Teste exato de Fisher IC: Intervalo de confiança, RR: Risco relativo RRR: Redução Relativa de Risco (eficácia) NNT: Número Necessário para Tratar

Três pacientes que eram colonizados por cepas de MRSA, após randomização, foram alocados aleatoriamente, dois no grupo da mupirocina e um no grupo da aPDT e os tratamentos foram efetivos (amostra de *swab* nasal pós-tratamento sem crescimento de *S. aureus*) em ambos os grupos.

Quanto a análise de recolonização (tabela 12), após 01 (um) mês dos tratamentos (T₂) 06 (seis) participantes do grupo da aPDT e 04 (quatro) participantes do grupo da mupirocina apresentaram coletas (*swab* nasal) positivas para *S. aureus* (total de 10 participantes). Após 03 (três) meses dos tratamentos (T₃), 02 (dois) pacientes no grupo da aPDT e 03 (três) pacientes no grupo da mupirocina apresentaram recolonização (total de 05 pacientes). Portanto, dentre os 25 (vinte e cinco) pacientes que foram avaliados quanto à probabilidade de recolonização (da amostra de 34 pacientes que foram tratados, 09 apresentaram falha de tratamento), 15 (quinze) deles recolonizaram em até 03 (três) meses após os tratamentos (60%), tendo a maioria recolonizada em até 30 (trinta) dias após os tratamentos (n=10; 66,6%). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamentos quanto à recolonização. Dentre os participantes (10) em T₂ que recolonizaram, 05 (cinco) (03 no grupo da mupirocina e 02 no grupo da aPDT) tiveram amostras negativas em T₃.

Destes, somente uma paciente estava em uso de antibiótico (cafazolina) para tratamento de uma infecção associada ao acesso venoso por *S. aureus*. Dentre os 03 (três) pacientes que eram portadores nasais de MRSA, dois permaneceram negativos em T₂ e T₃ pós-tratamentos (01 no grupo aPDT e 01 no grupo mupirocina) e o terceiro, recolonizou provavelmente com a mesma cepa de MRSA (comparada pelo perfil de sensibilidade antimicrobiana) no tempo T₂ (grupo mupirocina). Somente uma paciente que era portadora nasal de MSSA, apresentou após tratamento (grupo aPDT) recolonização por MRSA no T₃. A mesma não utilizou antibiótico tópico ou sistêmico e nem apresentou história de infecção ou internação neste período.

Tabela 12 - Avaliação da recolonização (desfecho secundário)

Recolonização	Tratamento		Total n=25	p	Estimativa de efeito (95% IC)
	Mupirocina n=13	aPDT n=12			
Após 1 mês de tratamento (T ₂)	4 (30,7%)	6 (50%)	10 (40%)	0,327**	RR 1,62 (0,6-4,4)
Após 3 meses de tratamento (T ₃)	3 (33,3%)	2 (33,3%)	5 (20%)	1,000**	RR 1,00 (0,23-4,3)
Recolonização (total)	7 (53,8%)	8 (66,6%)	15 (60%)	0,513**	RR 1,2 (0,65-2,35)

Variáveis categóricas são reportadas com n (%). **Teste qui-quadrado, IC: Intervalo de confiança, RR: Risco relativo

Em relação à adesão ao tratamento (tabela 11), 02 (duas) participantes do grupo da mupirocina relataram não terem completado o esquema terapêutico da forma orientada (aplicação tópica - 02 vezes ao dia por 05 dias) por esquecer a aplicação de algumas doses, 01 (um) paciente refere que usou por apenas dois dias, devido espirros e prurido nasal (efeitos adversos) e 01 (um) paciente revelou, após o fornecimento do resultado da cultura microbiológica pós-intervenção, que não havia realizado nenhuma dose do tratamento com a mupirocina devido esquecimento.

Quanto aos efeitos adversos, no grupo da mupirocina, 04 (quatro) pacientes apresentaram prurido e dois destes acrescidos de espirros. Não houve relato de efeito adverso no grupo da aPDT.

Quanto a análise de infecção entre os participantes dos dois grupos de tratamentos, num período de seis meses prévio a randomização e após este mesmo período após as intervenções, foi observado concordância de positividade de infecção pré e pós-intervenção, tabela 13.

Tabela 13 - Análise de infecção pré e pós-intervenções (Mupirocina e aPDT)

Variável	Tratamento		Total n=34	p
	Mupirocina n=17	PDT n=17		
Infecção pré	5 (31,3%)	4 (23,5%)	9 (27,3%)	0,708****
Infecção pós	6 (37,5%)	4 (25,0%)	10 (31,3%)	0,446**

Teste qui-quadrado, **Teste exato de Fisher.

Na tabela abaixo (tabela 14) descrevemos os custos diretos (recursos humanos, medicamentos e insumos) dos tratamentos utilizados na descolonização nasal dos pacientes com DRC portadores nasais de *S. aureus*.

Tabela 14 – Estimativa de custo dos tratamentos (aPDT e Mupirocina).

aPDT	Custo total (em reais)	Custo por seção (em reais)
LED - (Viabilidade - 10.000 horas ou 600.000 minutos). Cada seção cursa com 10*min de aplicação do LED. Portanto, 60.000 seções por LED	2.000,00	0,03
Algodão (para cada paciente usamos uma bola de algodão-peso em torno de 1,25 g (um pacote de algodão em bola com 40 unidades pesa 50 g)	500 g de algodão: 15,00	1,25 g: 0,0375
Azul de metileno 0,01% (Chimiolux 1, DMC, São Carlos, São Paulo - Água purificada e azul de metileno)	1 caixa com 10 seringas = 130,00	01 seringa por participante: 13,00
Técnico de enfermagem para aplicação Salário-3.279,00 (36 horas/&sem). A duração do procedimento de aPDT por paciente é 30 minutos.	Por hora: 20,24	Em 30 *min: 10,12
Total		23,20
Mupirocina	Custo total (em reais)	Custo por seção (em reais)
Pomada Mupirocina - (100 g de mupirocina custa 309,00 e cada participante usa em torno de 7 g por tratamento)	309,00 por 100 g	21,63 por 07 gramas
Frasco para acondicionamento (01 frasco acrílico de 10g por tratamento)	2,00	2,00
Total		23,63

*min= minuto &sem= semana

7. DISCUSSÃO

7.1. Discussão da metodologia

Em relação as intervenções:

A otimização dos parâmetros da aPDT em modelos experimentais bem controlados é um passo importante para uma aplicação clínica específica desta tecnologia *in vivo*. Um ensaio *in vitro* (55) de aplicação da aPDT em culturas plactônicas de MRSA em um modelo teste personalizado de reservatório nasal de plástico foi desenvolvido para demonstrar quais combinações de parâmetros da aPDT revelariam maior eficácia bacteriana quanto a concentração de azul de metileno, a densidade de potência do laser e a duração do tratamento (tempo total de irradiação). A maior eficácia antibacteriana geral contra o MRSA foi observada com a combinação ideal dos seguintes parâmetros: 0,01% de azul de metileno ativado por 240 (duzentos e quarenta) segundos, usando 400 mW/cm² de uma fonte de laser de 670 nm. Essa condição de tratamento resultou em eliminação de 100% das cepas de MRSA em duas das três repetições experimentais, sem aumento significativo de temperatura nas amostras avaliadas. Portanto, diante da eficácia bactericida e da segurança destes parâmetros dosimétricos demonstrados pelo estudo *in vitro* de *Street e colaboradores*, os mesmos foram adaptados para a descolonização nasal dos doentes renais crônicos dialíticos portadores de *S. aureus* no atual estudo (aumentamos o tempo de irradiação para 300 (trezentos) segundos em cada narina, em vista do ambiente da narina anterior ser mais inóspito em relação ao *in vitro* - pêlos, secreção nasal, interferências de outras bactérias da mucosa nasal).

A pomada de mupirocina utilizada no presente estudo foi manipulada (Farmácia *Buenos Ayres*), mantendo a concentração indicada nos protocolos clínicos (mupirocina 2%) (17,21,26,38), pois a formulação comercial da pomada de mupirocina existente no Brasil apresenta como veículo o polietilenoglicol, sendo contraindicada em bula para uso intranasal, principalmente em pacientes renais crônicos em terapia de substituição renal. Nos anexos C e D encontram-

se a cópia do *email* enviado a ANVISA e o seu posicionamento em relação ao uso da formulação comercial da mupirocina existente no Brasil de forma intranasal.

Na literatura observamos uma concentração padronizada da mupirocina para descolonização nasal - 2% (43,44), porém com heterogeneidade significativa nas formulações (veículo) específicas utilizadas, sejam nas apresentações comerciais ou não. Trabalhos anteriores (43,44) ao surgimento da formulação comercial da Mupirocina intranasal utilizaram a mesma em manipulação com vaselina/parafina sólida, mantendo a eficácia do tratamento, sem acarretar risco de eventos adversos.

Em relação ao mascaramento do estudo:

O mascaramento previne vieses em diversos estágios da pesquisa, mas nem sempre é possível de ser aplicado, sendo particularmente importante quando as medidas de resultado envolvem alguma subjetividade. Neste projeto de pesquisa, o resultado da intervenção foi evidenciado pelas análises de culturas microbiológicas dos *swabs* nasal (dado objetivo/*hard*). O profissional que realizou o tratamento não foi mascarado, porém este foi diferente do pesquisador que realizou as coletas de *swabs* nasal pós-intervenção, sendo este último mascarado, assim como o microbiologista que semeou e analisou as amostras de secreção nasal.

7.2. Discussão dos resultados

As evidências que apontam a colonização nasal por *S. aureus* como fator de risco independente de infecção por este agente na população de DRC em hemodiálise, assim como a eficácia da estratégia de descolonização nasal em reduzir estas infecções, encontram-se bem documentadas em diversos estudos (15–17,38,39,62,70). Porém, estes estudos adotaram o uso repetido do agente descolonizante para obter a erradicação a longo prazo do portador nasal de *S. aureus* e consequente efeito na redução de infecção.

A mupirocina nasal é o agente antibacteriano tópico mais amplamente utilizado e considerado o padrão ouro (41,46–49). Uma revisão

sistemática da literatura (71) que avaliou 23 (vinte e três) ensaios clínicos (7 com uso de antibióticos orais, 12 com antibióticos aplicados topicamente e 4 com ambos) concluiu que a aplicação da mupirocina nasal de curto prazo foi o tratamento mais eficaz para a descolonização de MRSA, com taxas de sucesso de 90% em 01 (uma) semana após o tratamento. A eficácia da mupirocina foi semelhante para os portadores de MSSA e MRSA (71).

Existem vários riscos potenciais para a terapia de descolonização, sendo o mais indesejável a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos agentes antimicrobianos utilizados (72). A resistência à mupirocina foi observada principalmente no contexto do aumento do uso desse agente, em especial quando de forma prolongada, repetida e indiscriminada, sendo já demonstrada por vários estudos (41,46,48,49). Em pacientes em hemodiálise, são necessárias estratégias de descolonização de longo prazo, aumentando assim o potencial para o desenvolvimento de resistência clinicamente significativa (72).

Para minimizar o uso de agentes descolonizantes antimicrobianos e desta forma diminuir o risco de desenvolvimento de resistência, culturas de vigilância seriam necessárias para identificar os pacientes colonizados antes de realizar a descolonização, sendo esta estratégia considerada dispendiosa ao serviço de saúde, considerando que os recursos disponíveis para o controle de infecções são limitados (72).

Diante da importância da estratégia de descolonização do paciente com DRC portador nasal de *S. aureus* na prevenção de infecção por este agente, dos custos relacionados a esta intervenção e do relato crescente de resistência bacteriana ao uso repetido e prolongado da mupirocina (41,46–49), limitando o seu estabelecimento em protocolos clínicos de descolonização (26), o presente estudo se propôs a avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana, não indutora de resistência bacteriana, na descolonização nasal dos pacientes com DRC portadores de *S. aureus* em terapia hemodialítica comparada ao tratamento com mupirocina e o tempo de recolonização, sendo este o primeiro ensaio clínico para este fim.

De forma preliminar, realizamos o cálculo da prevalência de portador nasal de *S. aureus* nos pacientes com DRC em HD em nosso estudo, sendo encontrada uma taxa de 35% (trinta e cinco por cento). A literatura evidencia

que as taxas de portadores nasais de *S. aureus* variam de acordo com a população estudada, sendo este fato observado no estudo de Kluytmans e colaboradores (30) que realizou uma revisão da literatura sobre a epidemiologia do portador nasal de *S. aureus* e os fatores de riscos associados a esta colonização e encontrou taxas de portadores (taxa média) diferentes de acordo com o grupo populacional: 26,6% em trabalhadores da saúde, 29,8% em pacientes hospitalizados, 35,5% em pacientes HIV positivos e 51,5% em doentes renais crônicos em tratamento de hemodiálise, assim como uma taxa de 37,2% na população em geral.

Esta taxa (35%) de portador nasal de *S. aureus* observada em nosso estudo foi inferior à aquela (51,5%) relatada na publicação de Kluytmans *et al.* (30). No entanto, os estudos que foram incluídos na referida publicação ocorreram entre 1934 e 1994, e estas publicações mais antigas tendiam a encontrar taxas de portadores nasais de *S. aureus* mais altas. Algumas explicações possíveis para as mudanças na prevalência do portador nasal de *S. aureus* ao longo dos anos incluem a melhoria da higiene pessoal, mudanças na classe socioeconômica e famílias menores (28). Uma metanálise (16) mais recente que envolveu 2.374 (dois mil trezentos e setenta e quatro) pacientes com DRC em HD evidenciou uma taxa de 26,4% de portadores nasais de *S. aureus*, sendo esta inferior a encontrada no nosso estudo. Esta variação na prevalência do portador nasal de *S. aureus* pode, em parte, ser devida às diferenças nos métodos de rastreamento utilizados nos diversos estudos para identificação do estado de portador, distinguindo quanto a frequência, a qualidade e a quantidade das amostras e nas técnicas de cultura usadas (16,30).

Ao avaliar a suscetibilidade das cepas de *S. aureus* aos antibióticos, encontramos uma prevalência de pacientes colonizados por cepas de MRSA de 8,8%(oito vírgula oito por cento), comparável aos resultados publicados em uma revisão sistemática e meta-análise (73) que estimou a prevalência de colonização por MRSA entre pacientes com DRC em tratamento de hemodiálise de 7,1% (sete vírgula um por cento), porém inferior ao relatado em outra revisão sistemática e meta-análise (36) que encontrou uma prevalência de MRSA de 12,8% (doze vírgula oito por cento) entre os doentes com DRC em hemodiálise. Todos estes estudos demonstram uma taxa de colonização

por MRSA no paciente com DRC em tratamento de hemodiálise maior do que a prevalência de colonização por MRSA na população em geral encontrada no estudo do CDC entre 2001-2004 que foi de 0,8-1,5% (74).

Em relação aos pacientes que apresentaram colonização por MRSA (3/34), dois apresentaram como possível fator de risco em comum o tempo de hemodiálise prolongada (> 120 meses), como demonstrado no estudo de Çelik e colaboradores (64). O terceiro paciente portador de MRSA era adulto jovem (19 anos), com tempo de diálise inferior a 120 (cento e vinte) meses (30 meses), porém apresentava história de infecções prévias por *S. aureus* em óstio do acesso venoso (Permcath) e uso de antibióticos nos últimos 12 (doze) meses para tratamento destas infecções, sendo estes dois últimos fatores associados ao risco de colonização por MRSA nos pacientes com DRC em hemodiálise, conforme demonstrado nos estudos de Çelik (64) e Lu (75), respectivamente.

Ao analisar a susceptibilidade aos antimicrobianos, todos os MRSA eram resistentes a menos de três classes de antibióticos, ou seja, não apresentavam padrão de multirresistência, sendo tais características relacionadas a clones da comunidade (CA-MRSA) (22). Um dado notável foi a alta taxa de resistência das cepas de *S. aureus* à clindamicina (55,8%), sendo esta bem superior a observada com a oxacilina (8,8%), antibióticos de escolhas para o tratamento de infecções estafilocócicas. Além disso, estas cepas resistentes à clindamicina eram todas sensíveis à oxacilina (MSSA). Apesar desta taxa de resistência à clindamicina ser muito alta e o número de cepas ser relativamente pequeno, esta tendência no aumento de prevalência de resistência à clindamicina também foi observado no estudo de Vicetti e colaboradores (76) e no estudo de Khamash e colaboradores (77).

Estes estudos (76,77) observacionais e retrospectivos, com uma casuística de 10 (dez) a 12 (doze) anos, foram realizados nos EUA, em população pediátrica, tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais, para determinar tendências temporais na resistência do *S. aureus* à meticilina, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), após a difusão do uso empírico da clindamicina e SMX-TMP para infecções presumíveis por *S. aureus*, quando o MRSA associado à comunidade estava em ascensão na década de 1990 até o início de 2000. Os dados destes estudos sugerem que a

prevalência de MRSA está diminuindo, e que a resistência à clindamicina aumentou significativamente em ambos MSSA e MRSA. Porém, os isolados de MSSA ambulatoriais apresentaram maior resistência à clindamicina do que MRSA. Essas tendências podem ser o resultado da pressão seletiva aplicada pelo uso de clindamicina para o manejo empírico de infecções por *S. aureus* e também pela disseminação dos determinantes de resistência (genes *erm*) à clindamicina (76,77). Com a taxa de resistência à clindamicina observada em nosso estudo superior a 50% (cinquenta por cento) e uma menor resistência do *S. aureus* à meticilina, deve-se reconsiderar o manejo empírico das infecções presumíveis por *S. aureus* neste serviço (HCFMUSP), especialmente naquelas com origem da comunidade.

Até o momento, são escassos os estudos que avaliaram os fatores de risco associados ao portador nasal de *S. aureus* no doente renal crônico em tratamento de hemodiálise, se concentrando na população em geral. Nesta última, as publicações evidenciaram que os mecanismos que levam ao portador nasal são multifatorial e estão mais relacionados as características do hospedeiro, como demonstrou o estudo de Nouwen e colaboradores (35). A microbiota nasal é fruto de um fenótipo do hospedeiro derivado do ambiente e a sua composição não é influenciada por determinação genética, sendo, portanto, suscetível a modificações ambientais (78). Desta forma, fatores de risco demográficos/hábitos, como idade, sexo, condição socioeconômica e tabagismo, assim como características clínicas e aquelas associadas à assistência à saúde (comorbidades, uso de antibióticos nos últimos 12 (doze) meses e imunossupressores) e fatores ambientais (história de hospitalização, ambiente domiciliar com famílias numerosas) podem estar relacionados ao portador nasal de *S. aureus* (28,64,79,80).

Ao avaliarmos os fatores de riscos citados acima na nossa população em estudo, encontramos uma associação positiva da idade e do uso de corticoide ou imunossupressor com o portador nasal de *S. aureus*.

No presente estudo, os pacientes com DRC em hemodiálise portadores nasais de *Staphylococcus aureus* apresentaram uma idade inferior aos pacientes não portadores ($39,06 \pm 16,14$ anos vs $49,79 \pm 17,11$, $p=0,003$) respectivamente, sendo este dado também observado em um estudo transversal (79) que envolveu quatro centros de hemodiálise localizados na

cidade de Fez (Marrocos) comparando as taxas de portadores nasais de *S. aureus* entre 03 (três) faixas etárias (18 a 35 anos, 36 a 50 anos e 51 a 83 anos), reportando uma maior taxa de colonização ($p = 0,002$) no grupo etário mais jovem (18 a 35 anos), seguida pelos adultos e idosos ($p > 0,05$). Estes achados também estão em consonância com dois estudos (81,82) de avaliação de portador nasal de *S. aureus* em população saudável de crianças e adultos que evidenciaram uma tendência na curva das taxas de portadores nasais de *S. aureus* associada à idade, com pico durante a infância e posterior diminuição com o aumento da idade. Em contrapartida, o estudo de Saxena e colaboradores (83) encontrou uma maior prevalência de portador nasal de *S. aureus* em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise na faixa etária entre 75 e 84 anos ($P < 0,00001$), com a faixa etária entre 15 (quinze) a 24 (vinte e quatro) anos apresentando a mais baixa prevalência. Já nas publicações de Souly (37) e de Nipun (84), a idade não representou um fator de risco na prevalência de portador nasal de *S. aureus* na população hemodialítica.

Embora diversos estudos tenham evidenciado uma proporção de portadores nasais de *S. aureus* mais alta em homens do que em mulheres (28,85,86), em nosso trabalho, não foi encontrada esta associação. Uma publicação mais recente de Liu e colaboradores (78) que utilizou como metodologia para a identificação de portador nasal de *S. aureus* a biologia molecular através da reação de cadeia de polimerase quantitativa (PCRq - sequenciamento de DNA), não encontrou diferença entre sexos nas taxas de colonização (mulheres 52,9%; homens 52,6%). Este estudo demonstrou que existe uma maior carga absoluta de *S. aureus* na microbiota nasal masculina em relação à feminina e isto influencia nos resultados das culturas microbiológicas. Cada aumento em 10 (dez) vezes na densidade bacteriana em *S. aureus* aumenta a probabilidade de uma cultura positiva em 30% ($P < 0,001$).

Quanto aos demais dados demográficos avaliados no presente estudo (status econômico e de escolaridade, profissão e condições de moradia - número de cômodos e pessoas na casa) também não foi encontrada uma associação significativa com o portador nasal de *S. aureus*. Resultados semelhantes quanto a estes dados demográficos foram observados na

publicação de Nipun e colaboradores (84) na qual sexo, situação econômica ou escolaridade não representaram fator de risco ao portador nasal de *S. aureus*. Em relação ao número de pessoas por moradia, o estudo de Bogaert e colaboradores (87) demonstrou que famílias grandes (\geq cinco membros) estavam positivamente associadas ao portador nasal de *S. aureus*.

Na análise de comorbidades e hábito (tabagismo) não foi observada significância estatística com a colonização, fato evidenciado também nos estudos de Diawara (79) e Oumokhtar (80). Porém, as publicações diferem quanto a este assunto. Em relação ao tabagismo e ao portador de diabetes mellitus (DM), o estudo de Nouwen e colaboradores (35) demonstrou que DM (OR, 1,43; IC 95%, 1,11-1,83) foi associado com o portador nasal de *S. aureus* persistente e tabagismo atual (OR, 0,64; IC 95%, 0,49-0,84) apresentou um efeito protetor em relação ao portador nasal, com uma explicação hipotética referente a atividade bactericida da fumaça do cigarro e ao aumento da atividade imunológica associada à hipóxia induzida pelo fumo. Por outro lado, o estudo de Cole e colaboradores (88) demonstrou o tabagismo como um fator de risco para colonização e a cessação do fumo, um fator de proteção, pois proporcionou uma melhora na eliminação nasal de *S. aureus* em um estudo experimental de inoculação. Já a publicação de Duran e colaboradores (89) que tinha o objetivo de determinar o portador nasal de *S. aureus* entre pacientes diabéticos e não diabéticos em hemodiálise concluiu que o DM não representou um fator de risco para o portador nasal de *S. aureus*. Em nosso estudo, podemos explicar a ausência de significância estatística pelo número não representativo de pacientes com esses fatores de risco, principalmente na avaliação do efeito do tabagismo atual (n= 4).

Quando as variáveis clínicas [infecção anterior por *S. aureus*, antecedente de infecção, uso de antibiótico ou internação nos últimos 12 (doze) meses, uso de corticoide ou imunossupressor nos últimos 03 (três) meses e dados relacionados à diálise (tempo médio de diálise, tipo e duração do acesso venoso e antecedente de transplante renal)] relacionadas à assistência à saúde foram avaliadas, somente o uso de corticoide ou imunossupressor apresentou significância estatística com o estado de portador nasal de *S. aureus*, ou seja, o grupo portador nasal de *S. aureus* apresentou um percentual maior de uso de corticoide e/ou imunossupressor em relação ao grupo não portador [9 (26,5%)

vs 4 (6,5%), $p=0,011$], respectivamente.

Uma possível explicação seria que o uso exógeno de glicocorticoides aumentaria o nível de cortisol nesses pacientes e acarretaria uma supressão do sistema imunológico inato, com consequências para a imunidade adaptativa e inflamação, podendo favorecer a colonização ou infecção, fato este observado no trabalho de Nouwen e colaboradores (35) que demonstrou que polimorfismos no gene do receptor de glicocorticoide estão significativamente associados ao status de portador nasal de *S. aureus*.

A não significância estatística das outras variáveis clínicas em relação à colonização também foi evidenciada nas publicações de Diawara (79), Oumokhtar (80) e Souly (37). Ao contrário, o estudo de Çelik (64) encontrou uma associação positiva da duração da diálise e antecedente de infecção com o portador nasal de *S. aureus*, e o estudo de Nipun (84) com uso prévio de antibiótico.

Ao analisarmos os grupos de tratamentos (aPDT vs mupirocina) constatamos que a randomização foi efetiva visto que os grupos foram idênticos no *baseline* quanto aos dados demográficos, comorbidades/hábito e dados clínicos relacionados a assistência à saúde (tabelas 8, 9 e 10).

Quanto ao desfecho principal relacionado a eficácia da descolonização, não se observou diferenças estatísticas entre os tratamentos mupirocina e aPDT [13(76,5%) vs 12(70,6%), RR 0,92 (95% IC, 0,61 a 1,38) e RRR 8% (95% IC, - 0,4 a 0,4), $P=1,000$], respectivamente. Ou seja, o grupo de pacientes que realizou o tratamento de descolonização nasal com aPDT apresentou um risco (probabilidade de ocorrência do desfecho-eficácia de descolonização) cuja magnitude equivale a 92% (RR 0,92) do risco encontrado para os pacientes que fizeram uso da mupirocina. A eficácia do tratamento verificada pela redução relativa de risco (RRR) demonstrou que o uso da aPDT reduziu em 8% a eficácia de descolonização quando comparada à eficácia da mupirocina. Com um IC de 95% (que contém o valor nulo do efeito), ainda que eu tenha encontrado uma redução de 8% de eficácia, esta diferença não é estatisticamente significativa ($P=1,000$), portanto os tratamentos são equivalentes.

São escassas as publicações sobre o uso clínico da aPDT como agente descolonizante. Um estudo (90) realizado para avaliar a eficácia da

aPDT como agente descolonizante nasal combinado ao banho de clorexidina na prevenção de infecção de sítio cirúrgico demonstrou uma diminuição na taxa de portador nasal de 84% (1133/1349) dos pacientes [83,9% (1086/1295) dos pacientes colonizados com MSSA e 87% (47/54) dos pacientes colonizados com MRSA], imediatamente após o tratamento com aPDT, sendo esta taxa superior à observada em nosso estudo (70,6%).

Pedigo e colaboradores (91) realizaram um estudo para determinar se cepas de *E.coli* (bactéria Gram-negativa) e de *S. aureus* (bactéria Gram-positiva) desenvolveriam resistência a aPDT durante um desafio subletal repetido, *in vitro*, usando uma formulação fotossensibilizante de azul de metileno (0,01%) e irradiação com um laser de comprimento de onda de 670 nm. Este estudo (91) concluiu que a aPDT é eficaz na erradicação de patógenos Gram-negativos e Gram-positivos *in vitro*, independentemente de o agente apresentar resistência a antibióticos e também que a exposição subletal repetida não induz resistência aos tratamentos com a aPDT subsequentes. Estes achados se tornam extremamente importantes, quando tratamos de pacientes com necessidade de ciclos repetidos de descolonização, como ocorre nos pacientes com DRC em hemodiálise, já que apresentam risco de longo prazo à infecções por *S. aureus*, e desta forma, para a descolonização permanecer uma estratégia viável, tentativas repetidas devem ser realizadas periodicamente para aqueles que forem recolonizados (26,72).

O estudo de Ritchie e colaboradores (61) avaliou a duração da eficácia de um único ciclo de descolonização nos pacientes renais crônicos portadores de *S. aureus* em hemodiálise utilizando duas estratégias de descolonização (uso tópico de mupirocina duas vezes ao dia por 07 dias vs uso de antibiótico sistêmico por 07 dias) e demonstrou uma eficácia de 75% (setenta e cinco por cento) e uma média de duração da descolonização de 35 (trinta e cinco) dias. Este estudo (61) concluiu que o paciente com DRC apresenta um curto intervalo de tempo (35 dias) livre da colonização por *S. aureus*, e, portanto, após este período, mantém-se ao risco de infecção enquanto estiver sob o tratamento de hemodiálise, necessitando de frequentes descolonizações. Os estudos de Bommer (29) e Holton (63) encontraram um aumento progressivo na taxa de portador nasal de *S. aureus* nos três meses seguintes ao término de um único curso de tratamento com mupirocina

intranasal nesta população de DRC, sendo o tempo médio para a recorrência de 3,8 semanas.

No presente estudo, dos 25 (vinte e cinco) participantes avaliados quanto à probabilidade de recolonização em até 03 (três) meses após os tratamentos, 15 (quinze) pacientes apresentaram recolonização (60%). Destes que recolonizaram, mais da metade ocorreu durante os primeiros 30 (trinta) dias após os tratamentos (n=10; 66,6%), corroborando com o dado encontrado no estudo de Ritchie e colaboradores (61). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a recolonização, quando comparado os dois grupos de tratamentos.

Desta forma constatamos a necessidade de terapias repetidas de descolonização, tanto no tratamento com a mupirocina quanto com a aPDT. Porém, a grande vantagem do tratamento com aPDT é de poder ser realizado em uma única aplicação, apresentando a mesma eficácia da mupirocina e não induzir resistência bacteriana mesmo quando utilizado em ciclos repetidos, conforme evidenciado no estudo de Pedigo e colaboradores (91).

Portanto, o encontro em nosso estudo de eficácia de descolonização semelhante entre o tratamento antibiótico com mupirocina e a aPDT se revela promissor. Por não induzir resistência bacteriana, o tratamento com a aPDT pode ser utilizado de forma repetida e de maneira universal, ou seja, sem a necessidade de pesquisar previamente o estado de portador nasal de *S. aureus*, diminuindo custos ao serviço. Como a aPDT pode ser realizada em um único ciclo e não depende do paciente para sua efetivação, isto favorece a adesão ao tratamento, além de apresentar efeitos adversos mínimos, como demonstrado em nosso estudo na descrição dos resultados nos desfechos secundários, tabela 11. Ao analisarmos de forma criteriosa a possibilidade de efeitos adversos com a terapia fotodinâmica antimicrobiana também avaliamos de forma indireta a sua segurança, não sendo relatado nenhum efeito adverso pelos pacientes que foram tratados (tabela 11), seja por questionamentos direcionados ou abertos.

Vale salientar um dado interessante observado no presente estudo ao avaliarmos a recolonização nos tempos (T₂) e (T₃) pós-tratamentos: dos 10 (dez) pacientes com DRC que recolonizaram após um mês (T₂) de tratamento, 05 (cinco), (03 no grupo da mupirocina e 02 no grupo da aPDT) tiveram

amostras negativas após 03 (três) meses (T₃) da intervenção. Destes, somente uma paciente estava em uso de antibiótico (cafazolina) para tratamento de infecção no momento da coleta do *swab* nasal para pesquisa de recolonização, o que pode ter contribuído para o resultado de cultura negativa. Nos demais casos, possivelmente a explicação mais plausível seja o fato destes pacientes serem prováveis portadores nasais intermitentes de *S. aureus*.

Diversos estudos (30,39,63) têm demonstrado que a erradicação do portador nasal de *S. aureus* em pacientes hemodialisados em uso de mupirocina diminuiu o número de episódios de infecção por este agente. Uma revisão sistemática e metanálise (17) realizada para determinar o benefício geral do uso da mupirocina como agente descolonizante na redução da taxa de infecção por *S. aureus* entre pacientes em hemodiálise e em diálise peritoneal demonstrou que o tratamento com mupirocina reduziu a taxa de infecções por *S. aureus* em 68% (IC de 95%, 57% -76%) entre todos os pacientes em diálise e as reduções de risco foram de 80% (IC de 95%, 65% -89%) entre os pacientes em hemodiálise. O nosso estudo não encontrou uma associação positiva entre a descolonização nasal (ausência do estado de portador nasal de *S. aureus*) e a diminuição de infecção por este agente (*S. aureus*) nos pacientes com DRC portadores nasais de *S. aureus* em hemodiálise, quando comparado as taxas de infecções relacionadas ao *S. aureus* nesta população no período de seis meses anterior à randomização com o mesmo período após os tratamentos. O estudo não foi desenhado para avaliar risco de infecção, já que não tínhamos a análise de colonização nasal dos pacientes com DRC (denominador da exposição) nos seis meses anteriores à randomização, porém por análise de concordância não houve diferença de infecções pré e pós-intervenções, apesar do tamanho da amostra (n=34) também ser um fator limitante para esta análise.

Bloom e colaboradores (92) realizaram um estudo de custo-efetividade para avaliar o impacto da descolonização nasal (antibiótico tópico-mupirocina) em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Eles avaliaram os resultados clínicos e de custo-efetividade de três possíveis estratégias de manejo em pacientes em hemodiálise (1): triagem para portador nasal de *S. aureus* a cada três meses e tratar aqueles com um resultado de teste positivo com mupirocina; (2) tratar todos os pacientes semanalmente com mupirocina;

ou (3) tratar apenas infecções (não realizar a prevenção). A eliminação do portador nasal de *S. aureus* com mupirocina reduziu significativamente o número de infecções (50%) e reduziu os gastos com saúde em relação ao tratamento de infecções quando elas ocorrem. Portanto, os autores concluíram que a profilaxia para a prevenção de infecções relacionadas com a erradicação do estado de portador nasal de *S. aureus* em pacientes com DRC em hemodiálise deve ser almejada, sendo esta recomendação apoiada por motivos clínicos e econômicos.

Em nosso estudo, como não encontramos uma associação efetiva entre o uso de profilaxia para descolonização do estado de portador nasal de *S. aureus* e diminuição de infecção por este agente nos pacientes com DRC em hemodiálise, realizamos apenas uma estimativa de custo de tratamentos (mupirocina vs aPDT) e constatamos que o tratamento com a mupirocina apresenta um custo por sessão semelhante ao da aPDT (\$23,63 vs \$23,20), respectivamente, conforme demonstrado na tabela 14 - estimativa de custos dos tratamentos. Porém como a aPDT pode ser utilizada de forma universal, isto dispensa os custos com cultura microbiológica para pesquisa prévia do portador nasal de *S. aureus*, o que acarretaria um valor adicional em torno de R\$ 25,00 (vinte e cinco reais) e tornaria os custos com o tratamento com a mupirocina duas vezes superior ao tratamento com a aPDT (R\$ 48,63 vs R\$ 23,20), respectivamente.

Dentre as limitações deste estudo podemos considerar a ausência de dados quanto ao estado de portador nasal de *S. aureus* nos pacientes com DRC no período de seis meses anterior a randomização e a coleta de culturas apenas do sítio nasal, o que não abrange de forma fidedigna a prevalência do portador de *S. aureus* no serviço estudado, apenas os casos de portador nasal.

Novos ensaios clínicos serão necessários para avaliar o uso de protocolos repetidos de descolonização nasal por *S. aureus* com aPDT nesta população e a associação com prevenção de infecção com um seguimento mais prolongado. Estudos que realizem uma abordagem microbiológica quantitativa são necessários para avaliar, nos casos de falha ao tratamento (na abordagem qualitativa), se houve uma redução do inóculo e se isto seria favorecido com uma descolonização posterior, seja por um novo ciclo de tratamento ou pelo sistema imune do paciente. A análise microbiológica

quantitativa ajudaria a sinalizar se um ciclo ou mais da aPDT seriam necessários para uma maior eficácia de descolonização e desta forma se aumentaria o intervalo de recolonização e o tempo necessário para realização de novos ciclos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para melhor entendimento, as considerações finais do estudo foram divididas em fase 1 (estudo observacional de prevalência) e fase 2 (estudo clínico randomizado controlado e cego).

Na fase 1, o presente estudo encontrou uma taxa de colonização nasal (35%) por *Staphylococcus aureus* nos pacientes com DRC em HD, semelhante a outros estudos nesta população.

Para MRSA, a taxa de colonização foi de 8,8%, comparável a outros estudos.

Encontramos dois fatores de risco com significância estatística para colonização, a idade e o uso de corticoide/imunossupressor.

Na fase 2, este estudo demonstrou que o tratamento experimental (aPDT) foi tão eficaz quanto ao tratamento padrão ouro (Mupirocina) na descolonização nasal dos doentes com DRC dialítica, sendo considerada uma abordagem terapêutica segura, sem relatos de reações adversas e com maior comodidade terapêutica, única aplicação.

Dentre os pacientes que apresentaram recolonização, a maioria (66,6%) ocorreu dentro dos primeiros 30 (trinta) dias após os tratamentos.

Não encontramos associação entre a descolonização nasal por *S. aureus* e a diminuição no risco de infecção por este agente nesta população em um seguimento de 06 (seis) meses.

O custo do tratamento por sessão de descolonização com a mupirocina foi semelhante ao custo do tratamento por sessão com a aPDT.

REFERÊNCIAS

1. Gullo A, Oliveira A, Silva A, Santos D, Alves E, Cassi H, et al. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA-DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE Brasília-DF 2014 [Internet]. 2014. p. 1–37. Available from: www.saude.gov.br/sas
2. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of The International Society of Nephrology [Internet]. 2012;3(1). Available from: www.publicationethics.org
3. Eleftheriadis T. Infections in hemodialysis: a concise review-Part 1: bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia*. 2011;15(1):12–7.
4. Danski T, Pontes L, Amaral A, Lind J. Infecção da Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter Venoso Central para Hemodiálise: Revisão Integrativa. *Revista Baiana de Enfermagem*. 2017 Mar 20;31(1):1–10.
5. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2017 Oct 9;25(3):379–88.
6. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016 Jul 1;11(7):1–18.
7. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon RJ, Nascimento MM. Inquérito brasileiro diálise 2019. *Braz J Nephrol*. 2021;43(2):217–27.
8. Cais D, Turrini R, Strabelli T. Infecções em pacientes submetidos a procedimento hemodialítico: revisão sistemática. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(3):269–75.
9. Flávio R, Pecoits S, Ribeiro SC. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. Universidade Federal do Maranhão. São Luis; 2014. p. 1–49.
10. Cristina A, Ferreira B, Morales Deprá M, Ten O, Pies C, Camila I, et al. Infecções em cateter de hemodiálise: aspectos microbiológicos e de resistência em uma unidade de referência de Belém. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(4):1–4.
11. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline For Vascular Access: 2019 UPDATE. *AJKD*. 2020;75(4 Supple 2):S1–164.
12. Santos AC, Carvalho A, Ribeiro C, Sousa F, Santana H, Moura H, et al. Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das Infecções

Relacionadas à Assistência à Saúde em Serviços de Diálise. Nota Técnica n 06/2017 GVIMS/GGTES/ANVISA 2017 p. 4–40.

13. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, de Vriese AS. Staphylococcus aureus infections in hemodialysis: What a nephrologist should know. Vol. 4, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009. p. 1388–400.
14. Jaber BL, Madias NE, Sarmiento A, Ferreira A, Appel G, Ponce P, et al. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. Vol. 67, Kidney International. Blackwell Publishing Inc.; 2005. p. 2508–19.
15. Herwaldt LA. Reduction of Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in dialysis patients. Journal of Hospital Infection. 1998;40:13–23.
16. Grothe C, Taminato M, Belasco A, Sesso R, Barbosa D. Screening and treatment for Staphylococcus aureus in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrology. 2014;15(1):1–9.
17. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'agata EMC. Mupirocin Prophylaxis to Prevent Staphylococcus aureus Infection in Patients Undergoing Dialysis: A Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2003;37(12):1629–38. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>
18. Santos AL, Santos DO, Freitas CC, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [Internet]. 2007;43(6):413–23. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541938005>
19. Tong SYC, Chen LF, Fowler VG. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for Staphylococcus aureus: What is the clinical relevance? Seminars in Immunopathology. 2012 Mar;34(2):185–200.
20. Casey AL, Lambert PA, Elliott TSJ. Staphylococci. International Journal of Antimicrobial Agents . 2007;suppl.3:S23–32.
21. Dadashi M, Hajikhani B, Darban-Sarokhalil D, van Belkum A, Goudarzi M. Mupirocin resistance in Staphylococcus aureus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, Journal of Global Antimicrobial Resistance. Elsevier Ltd; 2020. p. 238–47.
22. Mimica MJ, Mendes CMF. Diagnóstico laboratorial da resistência à oxacilina em Staphylococcus aureus. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [Internet]. 2007;43(6):399–406. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541938003>

23. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria. *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2015 Aug 1;14(8):1518–26.
24. Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. *Staphylococcus aureus*: Determinants of human carriage. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014 Jan;21:531–41.
25. Pinhata M, Dornellas S. Infecções neonatais hospitalares. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(Supl.1):S81–96.
26. Septimus EJ, Schweizer ML. Decolonization in prevention of health care-associated infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016 Apr 1;29(2):201–21.
27. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal colonization: An update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
28. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Vol. 5, *Lancet Infectious Diseases*. 2005. p. 751–62.
29. Bommer J, Vergetis W, Andrassy K, Hingst V, Borneff M, Huber W. Elimination of *Staphylococcus aureus* in Hemodialysis Patients. *ASAIO Journal*. 1995;41(1):127–31.
30. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997;10(3):505–20.
31. Botelho-Nevers E, Gagnaire J, Verhoeven PO, Cazorla C, Grattard F, Pozzetto B, et al. Decolonization of *Staphylococcus aureus* carriage. Vol. 47, *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 305–10.
32. Lederer S, Riedelsdorf G, Schiffli H. NASAL CARRIAGE OF METICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS: THE PREVALENCE, PATIENTS AT RISK AND THE EFFECT OF ELIMINATION ON OUTCOMES AMONG OUTCLINIC HAEMODIALYSIS PATIENTS. *European Journal Of Medical Research*. 2007;12(7):284–8.
33. Patel JB, Gorwitz RJ, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Sep 15;49(6):935–41.
34. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: An update. Vol. 12, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2014. p. 75–89.

35. Nouwen J. Determinants, Risks and Dynamics of Staphylococcus aureus Nasal Carriage. [Netherlands]; 2004.
36. Gebreselassie HM, Io Priore E, Marschall J. Effectiveness of meticillin-resistant Staphylococcus aureus decolonization in long-term haemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2015 Nov 1;91(3):250–6
37. Souly K, Ait MEK, Lahmadi K, Biougnach H, Boughaidi A, Zouhdi M, et al. Epidemiology and prevention of Staphylococcus aureus nasal carriage in hemodialyzed patients. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2011 Sep;41(9):469–74.
38. Chow JW, Yu VL. Staphylococcus aureus Nasal Carriage in Hemodialysis Patients. Its Role in Infection and Approaches to Prophylaxis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1989;149(6):1258–62. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
39. Boelaert JR, van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, et al. Nephrology Dialysis Transplantation Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8:235–9.
40. Fisher M, Golestaneh L, Allon M, Abreo K, Mokrzycki MH. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Jan 1;15(1):132–51.
41. Rakshit T, Shenoy M S. How resistant is Staphylococcus aureus to the topical antibiotic mupirocin? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017 Mar 1;8:102–3.
42. Pappa KA. The clinical development of mupirocin. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5):873–9.
43. Casewell MW, Hill RLR. Elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus with mupirocin ("pseudomonic acid")-a controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1986;17:365–72. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/>
44. Ward A, Campoli DMR. Mupirocin. A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1986;32(5):425–44.
45. Coates T, Bax R, Coates A. Nasal decolonization of Staphylococcus aureus with mupirocin: Strengths, weaknesses and future prospects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(1):9–15.
46. Immerman I, Ramos NL, Katz GM, Hutzler LH, Phillips MS, Bosco JA. The Persistence of Staphylococcus aureus Decolonization After

- Mupirocin and Topical Chlorhexidine: Implications for Patients Requiring Multiple or Delayed Procedures. *Journal of Arthroplasty*. 2012 Jun;27(6):870–6.
47. Miller M, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of Mupirocin Resistance Among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* After Widespread Use of Nasal Mupirocin Ointment. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1996;17(12):811–3.
 48. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: Clinical implications and potential alternatives for the eradication of mrsa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Oct 1;70(10):2681–92.
 49. Santos K, Fonseca L, Filho P. Emergence of High-Level Mupirocin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated From Brazilian University Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1996;17(12):813–6.
 50. Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Does Mupirocin Remain Effective? . *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2003 May;24(5):342–6.
 51. Schreiner M, Bäuml W, Eckl DB, Späth A, König B, Eichner A. Photodynamic inactivation of bacteria to decolonize methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from human skin. *British Journal of Dermatology*. 2018 Dec 1;179(6):1358–67.
 52. Grunenwald CM, Bennett MR, Skaar EP. Nonconventional Therapeutics against *Staphylococcus aureus* . *Microbiology Spectrum*. 2018 Nov 2;6(6).
 53. Meller DM, Hickok J, Andersen R, Loebel NG, Wilson M. Photodisinfection Therapy: Essential Technology for Infection Control. *The Infection Prevention Strategy* [Internet]. 2020; Available from: www.IC.tips
 54. Liu Y, Qin R, Zaat S, Breukink E, Heger M. Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *Journal of Clinical and Translational Research*. 2015;1(3):140–67.
 55. Street CN, Pedigo L, Gibbs A, Loebel NG. Antimicrobial photodynamic therapy for the decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the anterior nares. In: *Photodynamic Therapy: Back to the Future*. SPIE; 2009. p. 73803B.
 56. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: A new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2004 Apr 30;3(5):436–50.

57. Silva ES, Collina GA, Francisco CML, Silva T de O, Prates RA, Pavani C. Terapia fotodinâmica. In: *Biofotônica Conceitos e Aplicações*. 2017. p. 69–92.
58. Jori G, Fabris C, Soncin M, Ferro S, Coppellotti O, Dei D, et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: Basic principles and perspective applications. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2006 Jun;38(5):468–81.
59. Cassidy CM, Donnelly RF, Tunney MM. Effect of sub-lethal challenge with Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) on the antibiotic susceptibility of clinical bacterial isolates. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2010 Apr;99(1):62–6.
60. Schmid H, Romanos A, Schiffel H, Lederer SR. Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. *BMC Nephrology* [Internet]. 2013;93(14). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/93>
61. Ritchie SR, Burrett E, Priest P, Drown J, Taylor S, Wei J, et al. Efficacy and acceptability of treatment to eradicate nasal Staphylococcus aureus carriage among haemodialysis patients. *Nephrology*. 2019 Jul 1;24(7):744–50.
62. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. Staphylococcus aureus Nasal Carriage and Infection in Patients on Hemodialysis. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis. *The New England Journal of Medicine*. 1986;315(2):91–6.
63. Holton DL, Nicolle LE, Diley D, Bernstein K. Efficacy of mupirocin nasal ointment in eradicating Staphylococcus aureus nasal carriage in chronic haemodialysis patients. *Journal of Hospital Infection*. 1991;17(2):133–7.
64. Çelik G, Gülcan A, Dikici N, Gülcan E. Prevalence of nasal staphylococcus aureus carriage in the patients undergoing hemodialysis and evaluation of risk factors and laboratory parameters. *Renal Failure*. 2011 Jun;33(5):494–8.
65. Pasternak J. New methods of microbiological identification using MALDI-TOF. *Medical Developments*. 2012;10(1):118–9.
66. Weinstein MP, Lewis JS, Bobenchik AM, Campeau S, Cullen SK, Galas MF, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100*, 30th ed, 40 (1) USA, USA; 2020 p. 282.
67. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC N° 222, de 28 de Março de 2018. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2018 p. 1–27.

68. Bhalerao S, Kadam P. Sample size calculation. *International Journal of Ayurveda Research*. 2010;1(1):55–7.
69. Nigro C, Nigro J, Mion O, Jr J. Nasal Valve: anatomy and physiology. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009;75(2):305–10. Available from: <http://www.rborl.org.br/>
70. Van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2008.
71. Ammerlaan HSM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Nouwen JL, Bonten MJM. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: A systematic review. Vol. 48, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2009. p. 922–30.
72. Kallen AJ, Jernigan JA, Patel PR. Decolonization to Prevent Infections with *Staphylococcus aureus* in Patients Undergoing Hemodialysis: A Review of Current Evidence. Vol. 24, *Seminars in Dialysis*. 2011. p. 533–9.
73. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Meta-analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of infection in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Sep 1;25(9):2131–41.
74. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *Journal of Infectious Diseases*. 2008 May 1;197(9):1226–34.
75. Lu PL, Tsai JC, Chiu YW, Chang FY, Chen YW, Hsiao CF, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 May;23(5):1659–65.
76. Vicetti Miguel CP, Mejias A, Leber A, Sanchez PJ. A decade of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*: A single center experience. *PLoS ONE*. 2019 Feb 1;14(2).
77. Khamash DF, Voskertchian A, Tamma PD, Akinboyo IC, Carroll KC, Milstone AM. Increasing Clindamycin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance in Pediatric *Staphylococcus aureus* Infections. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019 Jan 18;8(4):351–3.
78. Liu CM, Price LB, Hungate BA, Abraham AG, Larsen LA, Christensen K, et al. *Staphylococcus aureus* and the ecology of the nasal microbiome. *Science Advances*. 2015 Jun 1;1(5):1–7.

79. Diawara I, Bekhti K, Elhabchi D, Saile R, Elmdaghri N, Timinouni M, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage in hemodialysis centers of Fez, Morocco. Iranian Journal of Microbiology [Internet]. 2014;6(3):175–83. Available from: <http://ijm.tums.ac.ir>
80. Oumokhtar B, Elazhari M, Timinouni M, Bendahhou K, Bennani B, Mahmoud M, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage in a moroccan dialysis center and isolates characterization. Hemodialysis International. 2013 Oct;17(4):542–7.
81. Noble WC, And HAV, Wolters CHL. Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population. The Journal of Hygiene. 1967;65(4):567–73.
82. Armstrong CAE, Smith JE. Carriage patterns of Staphylococcus aureus in a healthy non-hospital population of adults and children. ANNALS OF HUMAN BIOLOGY. 1976;3(3):221–7.
83. Saxena AK, Panhotra BR, Chopra R. Advancing age and the risk of nasal carriage of Staphylococcus aureus among patients on long-term hospital-based hemodialysis. Ann Saudi Med [Internet]. 2004;24(5):337–42. Available from: www.kfshrc.edu.sa/annals
84. Silva N de, Mufeena MNF, Sam G, Dayarathna S, Kumari D, Wijayaratne D, et al. Prevalence of Staphylococcus aureus carriage in patients with chronic kidney disease: A preliminary cross-sectional study of outpatients at the National Hospital of Sri Lanka. Preprint. 2020.
85. Eriksen NHR, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of Staphylococcus aureus among 104 healthy persons during a 19-month period. Epidemiol Infect. 1995;115(1):51–60.
86. Lebon A, Labout JAM, Verbrugh HA, Jaddoe VWV, Hofman A, van Wamel W, et al. Dynamics and determinants of Staphylococcus aureus carriage in infancy: The generation R study. Journal of Clinical Microbiology. 2008 Oct;46(10):3517–21.
87. Bogaert D, Belkum VA, Sluijfer M, Luijendijk A, Groot R, Rumke CH, et al. Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children. The Lancet. 2004;363:1871–2.
88. Cole AL, Schmidt M, Beavis AC, Chong CF, Tarwater PM, Schaus J, et al. Cessation from smoking improves innate host defense and clearance of experimentally inoculated nasal Staphylococcus aureus. Infection and Immunity. 2018 Apr 1;86(4):1–13.
89. Duran N, Ocak S, Eskiocak AF. Staphylococcus aureus nasal carriage among the diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. Int J Clin Pract. 2006;60(10):1204–9.

90. Bryce E, Wong T, Forrester L, Masri B, Jeske D, Barr K, et al. Nasal photodisinfection and chlorhexidine wipes decrease surgical site infections: A historical control study and propensity analysis. *Journal of Hospital Infection*. 2014 Oct 1;88(2):89–95.
91. Pedigo LA, Gibbs AJ, Scott RJ, Street CN. Absence of bacterial resistance following repeat exposure to photodynamic therapy. *Photodynamic Therapy: Back to the Future*. 2009 Jun 29;7380:73803H.
92. Bloom BS, Fendrick AM, Chernew ME, Pate1 P. Clinical and Economic Effects of Mupirocin Calcium on Preventing *Staphylococcus aureus* Infection in Hemodialysis Patients: A Decision Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996;27(5):687–94.

APÊNDICE A - Questionário Demográfico e Clínico



QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Projeto de doutorado: EFEITOS DA *PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)* NA
DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS
PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO

Data: __/__/__ Nome: _____

RH: _____ Idade: _____ DN: __/__/__

Sexo: () F () M Naturalidade: _____ Profissão: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Estado civil:

1. Sócio-econômico

Escolaridade: _____ Renda Familiar: _____ Cômodos: _____

Pessoas: _____ Ocupação: _____

2. Há quanto tempo faz hemodiálise? _____

Qual acesso venoso? FAV () CVC () Tunelizado () Local: _____

Quanto tempo? _____

3. O que levou a necessidade de fazer hemodiálise?

() Diabetes melitos Faz uso de insulina? () S () N () Hipertensão arterial () Outros

4. Tem alguma outra comorbidade?

() S _____ () N

5. Já fumou ou ainda fuma? Há quanto tempo?

() S _____ () N

6. Fez uso de antibiótico (VO ou EV) nos últimos 12 meses? Qual (ais)?

() N () S _____

7. Fez uso de corticoides ou imunossupressor (sistêmico ou tópico) nos últimos 03 meses?

() S _____ () N

8. Teve alguma infecção nos últimos 12 meses? Qual (ais)?

() S _____ () N

9. Teve alguma internação nos últimos 12 meses?

() S _____ () N

10. Fez algum tipo de transplante? Qual órgão?

() S _____ () N Há quanto tempo? _____

11. Algum efeito adverso da intervenção? _____

12. Adesão completa à intervenção? () S () N _____

Termo de consentimento:

Estou ciente dos objetivos, riscos e benefícios da minha participação neste projeto de pesquisa e concordo em fornecer meus dados e permitir a coleta de amostras nasais para o desenvolvimento deste estudo desde que seja mantido o sigilo da minha identidade.

Assinatura do Voluntário/Nome do voluntário/ Data

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA – Página 1/3

TCLE - Termo de Consentimento livre e esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do participante: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

Deseja receber o artigo em inglês (se publicado) da pesquisa: () SIM NÃO ()

Autoriza mensagem de texto/*whatsApp* ou contato telefônico: () SIM NÃO ()

1. Título do Trabalho Experimental:

EFEITOS DA PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT) NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO. Em outras palavras será realizado um tratamento que utiliza um corante e a luz laser para diminuir a quantidade destas bactérias que estão presentes no seu nariz.

2. Objetivo:

Os participantes com doença renal crônica e que se encontram em hemodiálise apresentam uma maior chance de possuírem a bactéria *Estafilococos aureus* em seu nariz. As pessoas que são colonizadas (as bactérias moram no nariz) com essas bactérias têm maior risco de apresentar infecções do acesso vascular (cateter ou fístula) e/ou de corrente sanguínea (bactéria no sangue). O protocolo para eliminar essa bactéria da narina é a Mupirocina, uma pomada antibiótica tópica, que possui excelente efeito na descolonização (eliminação das bactérias), mas o seu uso prolongado ou repetitivo pode induzir resistência (a bactéria não morre com o uso da pomada) na bactéria. Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma comparação entre o efeito da Mupirocina (usada apenas por 5 dias- curto período e sem repetição, portanto não induz resistência, apenas descoloniza) e da terapia fotodinâmica-PDT (tratamento para matar as bactérias que utiliza um corante associado ao laser- luz) na descolonização nasal da bactéria *Estafilococos aureus*, já que a terapia fotodinâmica tem alto poder bactericida (mata as bactérias) e não causa resistência (quando as bactérias ficam resistentes, mais difícil em eliminar).

3. Justificativa:

Apesar dos estudos demonstrarem benefício (diminuição de infecções associadas ao *Estafilococos aureus*) em utilizar protocolos de descolonização nasal de doentes renais crônicos em hemodiálise e portadores de *Estafilococos aureus*, estes protocolos não são observados na prática clínica na maioria dos centros de hemodiálise. Uma das principais justificativas para não realização habitual da descolonização destes doentes se deve a constante recolonização (voltam a ter a bactéria em suas narinas) após o tratamento e, portanto, o uso repetido de Mupirocina seria necessário, podendo induzir resistência na bactéria. A terapia fotodinâmica por não causar resistência, pode ser usada repetidamente, além de ter efeito apenas tópico (local- nas narinas) e alto poder de descolonização (matar bactérias), sendo bastante segura e efetiva para implementação de protocolos clínicos.

4. Procedimentos da Fase Experimental

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação não é obrigatória. Este estudo será dividido em 02 partes: **primeira etapa do estudo**- epidemiologia- um pesquisador treinado irá aplicar um questionário e realizar um *Swab* (cotonete dentro das narinas) para coleta das bactérias das narinas. A coleta será feita com um cotonete esterilizado dentro da sua narina (logo na entrada da narina) e então é feita suave rotação (movimentos circulares) por 5 vezes em cada narina. As amostras serão levadas ao laboratório central de microbiologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). A coleta irá acontecer em dia de tratamento habitual de hemodiálise; **segunda parte do estudo**- intervenção (tratamento). Se no seu nariz houver a presença de *Estafilococos aureus* realizaremos um tratamento para matar /diminuir a quantidade dessas bactérias no seu nariz. Você poderá participar de dois grupos de forma aleatória (por sorteio) podendo cair em qualquer um dos grupos: grupo da Mupirocina (o participante ou cuidador deve aplicar a pomada duas vezes ao dia em suas narinas por 5 dias podendo ser feito em sua casa) e grupo da terapia fotodinâmica (um pesquisador treinado irá aplicar a terapia fotodinâmica em um dia habitual de hemodiálise). Para o grupo da mupirocina, um pesquisador enviará mensagem de texto ou contato telefônico para lembrar

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA – Página 2/3

os horários do tratamento, mediante sua prévia autorização por este documento. A duração do acompanhamento será por 03 meses após o tratamento. Um pesquisador treinado coletará novos *Swabs* nasais no primeiro retorno do participante à terapia de hemodiálise e com 1 mês e 03 meses após tratamento. O material coletado do seu nariz será analisado em laboratório, pois queremos saber se o *Estafilococos aureus* que está no seu nariz é resistente aos antibióticos usados para tratamento habitual dessa bactéria. Você e o seu médico serão avisados se a bactéria que está colonizando seu nariz for resistente. Os *swabs* e os materiais de cultura serão descartados pelo Laboratório Central de Microbiologia HC-FMUSP conforme o Plano de Gerenciamento de Resíduos (gerenciamento de lixo) em Serviços de Saúde (PGRSS), regulamentados pela RDC 222/2018 da ANVISA.

5. Desconforto ou Riscos Esperados:

Você pode ficar constrangido a ter que responder ao questionário clínico (perguntas da primeira fase do trabalho). Não há risco considerado importante na sua participação no estudo, pois a coleta de secreção nasal (*swab*) não constitui procedimento invasivo, ou seja, a profundidade da introdução do *swab* não ultrapassa o limite da narina anterior (parte superficial da narina, logo na sua entrada). O artigo (tipo cotonete) utilizado para coleta do *swab* nasal é esterilizado, individual e de uso único, sendo descartado após o processamento do exame. O tratamento de descolonização nasal com a mupirocina ou com a terapia fotodinâmica é tópico (age apenas na mucosa nasal), com efeitos adversos (efeitos ruins) infrequentes. Você pode sentir “incômodo” ou reação alérgica (coceira, vermelhidão) à mupirocina, porém estes efeitos são raros. Quanto à terapia fotodinâmica, você pode referir um leve calor local, o que também é raro.

6. Medidas protetivas aos riscos:

O questionário será aplicado de forma individual e em local privativo (sala reservada). O *Swab* nasal será feito de maneira suave e cuidadosa. Caso você apresente algum efeito indesejável a um dos tratamentos, a pesquisadora providenciará meios para resolução destes efeitos, através de avaliação médica e intervenção (cuidados e prescrição de medicamentos para a resolução da alergia) adequadas, se necessário.

7. Benefícios da Pesquisa:

O benefício individual é que haverá descolonização nasal dos doentes renais crônicos portadores de *Estafilococos aureus* e, portanto, diminuição do risco de infecção (outras infecções que possam ser originadas pelas bactérias que habitam no seu nariz) e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida e diminuir mortalidade. Esta descolonização também propicia a diminuição de transmissão cruzada (do paciente para outras pessoas) desta bactéria entre os outros doentes e na comunidade. A redução de infecção gera diminuição de internação e custos.

8. Métodos Alternativos Existentes:

Existem outros métodos alternativos para descolonização nasal por *Estafilococos aureus*, mas a maioria usa em sua composição antibióticos, o que pode levar a resistência bacteriana com o uso prolongado e repetido. Faremos o tratamento mais utilizado na eliminação nasal de bactérias (mupirocina) e o outro tratamento é uma nova abordagem-aPDT (mas que já tem muitos estudos evidenciando que mata os *Estafilococos aureus*) que não causa resistência. Se mesmo assim você continuar com um grande número de bactérias no seu nariz com esse novo tratamento, você será retirado do estudo e poderá fazer apenas o tratamento convencional (mupirocina), se desejar.

9. Retirada do Consentimento:

Você tem o direito de recusar ou de se retirar do estudo a qualquer momento sem que isto implique em riscos para o seu tratamento médico.

10. Garantia do Sigilo:

Todas as informações serão mantidas confidenciais (em segredo). Somente as pessoas ligadas ao estudo da Universidade Nove de Julho e da Faculdade de Medicina da USP terão permissão para consultar seus prontuários médicos e de pesquisa relacionados a esse estudo de acordo com as disposições legais do Brasil. Se as descobertas deste estudo forem publicadas, seu nome ou sua identificação não serão divulgados. Sua identidade permanecerá confidencial. Se for publicado o artigo em inglês e você tiver interesse em possuí-lo para leitura, informe seu e-mail e confirme no cabeçalho deste documento o seu interesse.

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA – Página 3/3

11. Local da Pesquisa:

Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo: Av. Dr Enéas Carvalho de Aguiar. 155. Prédio dos ambulatórios, 5º andar.

Laboratório Central de Microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo: Av. Dr Enéas Carvalho de Aguiar. 155. Prédio dos ambulatórios, 3º andar.

12. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9010 comitedeetica@uninove.br

Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00

13. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:

Prof. Dra. Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana - (013) 98199-9848; Daniella Teixeira Bezerra- (011) 96185-0100

14. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, de de 2019.

15. Consentimento Pós-Infirmação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Assinatura do Participante

(Todas as folhas devem ser rubricadas pelo participante da pesquisa)

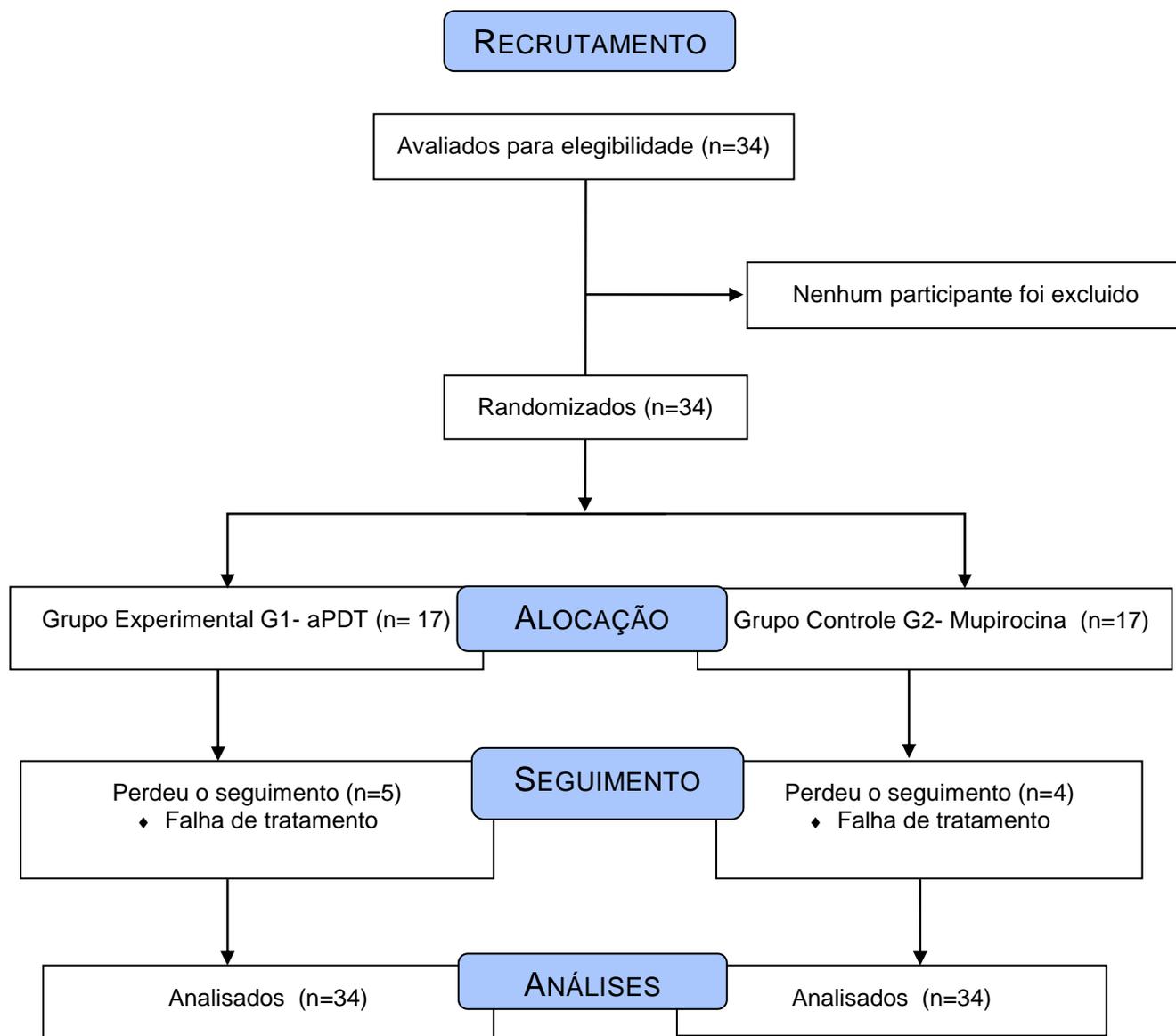
16. Eu, _____ (Pesquisador responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

Daniella Teixeira Bezerra

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO A – FLUXOGRAMA DO ESTUDO SEGUNDO CONSORT 2010



ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (HCFMUSP)
Página 1/3



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS PORTADORES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS: ESTUDO CLÍNICO CEGO CONTROLADO

Pesquisador: Daniella Teixeira Bezerra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18447719.6.3001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.645.881

Apresentação do Projeto:

EFEITOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS PORTADORES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a PDT é capaz de eliminar o estado de portador nasal por S.aureus em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico por meio da redução do número de bactérias evidenciada em cultura após a descolonização.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo, já avaliado em parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Bem elaborada e exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado os pesquisadores fizeram as adequações necessárias.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores fizeram as adequações sugeridas.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (HCFMUSP)
Página 2/3

Continuação do Parecer: 3.645.881

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1414364.pdf	30/09/2019 09:48:52		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta.pdf	30/09/2019 09:47:32	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/09/2019 09:46:54	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta.docx	17/09/2019 00:18:45	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	05/08/2019 17:32:44	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/08/2019 17:30:27	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (HCFMUSP)
Página 3/3

Continuação do Parecer: 3.645.881

São Paulo, 17 de Outubro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)
Página 1/7



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA (PDT) NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL DE PACIENTES RENAI CRÔNICOS DIALÍTICOS PORTADORES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS: ESTUDO CLÍNICO CEGO CONTROLADO

Pesquisador: Daniella Teixeira Bezerra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18447719.6.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.505.587

Apresentação do Projeto:

Informações contidas neste parecer foram extraídas do documento PB_informações_basicasdoprojeto_1402041.pdf de 05/08/2019.

RESUMO: As infecções são a principal causa de morbidade e a segunda maior causa de mortalidade entre os pacientes com doença renal crônica (DRC) em terapia de substituição renal. O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é um dos principais agentes e a colonização nasal prévia representa fator de risco independente para infecção. Sabe-se que até 50% desses pacientes podem estar colonizados. Com o aumento global da resistência bacteriana por *S. aureus* estratégias para prevenção de infecção e transmissão por este agente são necessárias. A estratégia de descolonização e eliminação do estado de portador nasal por *S. aureus* em pacientes renais crônicos dialíticos reduz as taxas de infecção, em especial bacteremias. O padrão ouro para descolonização nasal e o tratamento com mupirocina tópica, porém há relatos de resistência crescente principalmente após o uso prolongado, o que limita o estabelecimento de protocolos clínicos na prevenção de infecção na população dialítica. A quimioterapia fotodinâmica- photodynamic antimicrobial chemotherapy (PDT) revela-se como uma abordagem promissora pelo seu potencial efeito bactericida, inclusive nas bactérias multirresistentes e por sua baixa tendência a induzir resistência às drogas. Portanto o objetivo deste estudo será comparar o uso da PDT a terapia tradicional com mupirocina na descolonização nasal de pacientes portadores de *S. aureus*

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE) Página 2/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

com DRC dialítica, através da avaliação da redução da carga bacteriana pós-intervenção e tempo de re-colonização. Por meio de um ensaio clínico randomizado, cego controlado com acompanhamento de um ano serão formados 2 grupos de modo randomizado G1-descontaminação com PDT (n=17) e G2 - tratamento convencional com mupirocina (n=17). Serão coletadas secreções das fossas nasais anteriores - nos tempos T0 (antes da intervenção), T1 (primeiro retorno após término da descolonização), T2 e T3 (em 1 e 3 meses). As amostras serão semeadas em meio de cultura e avaliadas quanto a fração de morte bacterianas (efetividade da descolonização) e perfil de sensibilidade aos principais antibióticos utilizados para tratamento de infecções por *S.aureus*. As amostras coletadas após a intervenção (T1, T2 e T3) serão semeadas em meio de cultura para avaliar presença de crescimento de *S.aureus* (persistência de colonização ou recolonização). Será aplicado um questionário validado para identificar e avaliar possíveis fatores relacionados com a colonização na população renal crônica em terapia de substituição renal.

HIPÓTESE: Hipótese nula: A a PDT é capaz de eliminar o estado de portador nasal por *S.aureus* em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico por meio da redução do número de bactérias após a descolonização. Hipótese experimental: A aPDT não é capaz de eliminar o estado de portador nasal por *S.aureus* em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico por meio da redução do número de bactérias após a descolonização.

METODOLOGIA: Trata-se de um ensaio clínico único-centro randomizado, cego controlado e prospectivo com 03 meses de acompanhamento e esta de acordo com os critérios para delineamento de um estudo clínico *SPIRIT Statement*. O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Qualquer intercorrência ou alteração será reportada e esclarecida ao CEP e nas posteriores publicações. Após explicação verbal (DTB) e por escrito do estudo, os pacientes que aceitarem participar do mesmo assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Caso os participantes desejem receber os dados da pesquisa, poderão colocar o e-mail no TCLE que o artigo completo será fornecido assim que publicado. O estudo será realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki (revisada em Fortaleza, 2013). O projeto será registrado no www.clinicaltrials.gov e no *Brazilian Registry of Clinical Trials (Rebec)*. Os questionários, as coletas e os tratamentos serão realizados no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, sob responsabilidade do Prof. Dr. Benedito Jorge Pereira e as amostras microbiológicas serão analisadas no laboratório central de microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob responsabilidade da Profa. Dra Flavia Rossi, conforme

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)

Página 3/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

descritos nos itens Fase 1 e Fase 2, no período de outubro de 2019 a agosto de 2020. Os dados serão publicados e não haverá nenhum tipo de restrição na inclusão de dados para a publicação. Todos os dados ficarão disponíveis para consulta, e todos os participantes terão acesso as suas fichas no momento que desejarem. Fase 1 – Avaliação epidemiológica – Um pesquisador (D.T.B.) realizara o convite aos participantes da pesquisa que estiverem em tratamento no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clinicas e explicara o conteúdo da mesma. Após a leitura e assinatura do TCLE, este mesmo pesquisador (calibrado para o experimento) ira realizar as coletas microbiológicas de secreção nasal para identificar pacientes colonizados por *S aureus* na narina anterior (portador nasal)- baseline T0 e a aplicação do questionário que identifique possíveis fatores que possam ser considerados de risco para a colonização e possível desenvolvimento de doenças relacionadas ao *S. aureus*. No laboratório de Central de Microbiologia do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo será realizada a identificação das cepas e os pacientes colonizados serão convidados a continuar no estudo (Fase 2). Os pacientes não portadores serão apenas orientados com cuidados de prevenção de infecção. Fase 2 – Ensaio clinico paralelo em dois grupos de intervenção: os pacientes portadores nasais de *S aureus* serão tratados com PDT (grupo experimental) ou mupirocina (grupo controle). Um pesquisador treinado coletara novas alíquotas de secreção nasal após termino do tratamento da narina (T1- primeiro retorno do paciente ao tratamento de hemodiálise após termino da intervenção) para verificar se houve descolonização por meio de cultura (avaliar efetividade da descolonização). Será realizada nova coleta em 1 (T2) e 3 (T3) meses após tratamento para avaliar a recolonização. Os procedimentos não acarretarão encargos aos participantes, pois serão realizados durante o seu tratamento habitual de hemodiálise e todo material e insumos utilizados serão fornecidos pelo pesquisador.

TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL: 34

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se a PDT é capaz de eliminar o estado de portador nasal por *S.aureus* em pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico por meio da redução do número de bactérias evidenciada em cultura após a descolonização.

Objetivo Secundário:

Avaliar a prevalência de colonização em fossas nasais por *Staphylococcus aureus*, incluindo MRSA, em pacientes com DRC em tratamento dialítico. Avaliar o intervalo de tempo (em dias) para recolonização e prevalência por *Staphylococcus aureus* em fossas nasais;

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)

Página 4/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

Identificar e relacionar fatores que possam ser considerados de risco para a colonização e possível desenvolvimento de doenças relacionadas ao *Staphylococcus aureus*, quais sejam: gênero, faixa etária, escolaridade, infecção de pele nos últimos 12 meses, uso de antibiótico nos últimos 12 meses, tempo de início de terapia dialítica e comorbidades associadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há risco considerado importante na participação do doente renal crônico no estudo, pois a coleta de secreção nasal (*swab*) não constitui procedimento invasivo e o tratamento de descolonização ao nasal com a mupirocina ou com a terapia fotodinâmica e tópico, com efeitos adversos infrequentes. Pode ocorrer reação alérgica (coceira, vermelhidão) a mupirocina, porém este efeito é raro (e será um dos nossos critérios de exclusão ao estudo). Quanto a terapia fotodinâmica, pode ocorrer um leve calor local, o que também é raro (os parâmetros dosimétricos que serão utilizados são baseados em um estudo *in vitro* bem delineado (*Street et al.*, 2009) que também testou tais parâmetros *in vivo*, sem relatos de efeitos adversos).

Benefícios: O benefício individual é que haverá descolonização nasal dos doentes renais crônicos portadores de *Estafilococos aureus* e, portanto, diminuição do risco de infecção e consequentemente melhorar a qualidade de vida e diminuir mortalidade. Esta descolonização também propicia a diminuição de transmissão cruzada desta bactéria entre os outros doentes e na comunidade. A redução de infecção gera diminuição de internação e custos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico único-centro randomizado, cego controlado e prospectivo com 03 meses de acompanhamento. Os questionários, as coletas e os tratamentos serão realizados no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, sob responsabilidade do Prof. Dr. Benedito Jorge Pereira e as amostras microbiológicas serão analisadas no laboratório central de microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob responsabilidade da Profa. Dra. Flavia Rossi, conforme descritos nos itens Fase 1 e Fase 2, no período de outubro de 2019 a agosto de 2020.

Fase 1 – Avaliação epidemiológica – Um pesquisador (D.T.B.) realizou o convite aos participantes da pesquisa que estiverem em tratamento no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas e explicou o conteúdo da mesma. Após a leitura e assinatura do TCLE, este mesmo pesquisador (calibrado para o experimento) irá realizar as coletas microbiológicas de secreção nasal para

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)

Página 5/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

identificar pacientes colonizados por *S aureus* na narina anterior (portador nasal)-baseline T0 e a aplicação do questionário que identifique possíveis fatores que possam ser considerados de risco para a colonização e possível desenvolvimento de doenças relacionadas ao *S. aureus*. No laboratório de Central de Microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo será realizada a identificação das cepas e os pacientes colonizados serão convidados a continuar no estudo (Fase 2). Os pacientes não portadores serão apenas orientados com cuidados de prevenção de infecção. Fase 2 – Ensaio clínico paralelo com dois grupos de intervenção: os pacientes portadores nasais de *S aureus* serão tratados com PDT (grupo experimental) ou mupirocina (grupo controle). Um pesquisador treinado coletará novas alíquotas de secreção nasal após término do tratamento da narina (T1- primeiro retorno do paciente ao tratamento de hemodiálise após término da intervenção) para verificar se houve descolonização por meio de cultura (avaliar efetividade da descolonização). Será realizada nova coleta em 1 (T2) e 3 (T3) meses após tratamento para avaliar a recolonização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto e TCLE apresentados de forma adequada.

A pesquisa será realizada no Hospital das Clínicas e foi anexada carta de anuência e infraestrutura da instituição.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa aprovado. Não foram observados impedimentos éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE e colocar sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS. Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)
Página 6/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f). De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1402041.pdf	05/08/2019 17:36:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	05/08/2019 17:32:44	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.jpg	05/08/2019 17:32:23	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	05/08/2019 17:30:27	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	05/08/2019 17:29:55	Daniella Teixeira Bezerra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (UNINOVE)
Página 7/7

Continuação do Parecer: 3.505.587

Não

São Paulo, 13 de Agosto de 2019

Assinado por:
CHRISTIANE PAVANI
(Coordenador(a))

ANEXO D – E-MAIL À ANVISA (PROTOCOLO 2020013096)

De: Central de atendimento Anvisa <atendimento.central@anvisa.gov.br>

Enviado: segunda-feira, 13 de janeiro de 2020 10:22

Para: daniellateb@hotmail.com <daniellateb@hotmail.com>

Assunto: Central de atendimento Anvisa

Prezado(a) senhor(a) Daniella Teixeira Bezerra,

Em atenção ao pedido de informação registrado no formulário do Fale Conosco disponível no Portal da Anvisa, em 13/01/2020, às 11:22, o número de protocolo gerado é: 2020013096

Descrição do pedido:

À ANVISA, Assunto: POSICIONAMENTO DA ANVISA SOBRE A APRESENTAÇÃO/FORMULAÇÃO DA MUPIROCINA POMADA EXISTENTE NO BRASIL PARA USO DE FORMA INTRANASAL Sou Daniella Teixeira Bezerra, médica infectologista pediátrica, com atividade em São Paulo/SP, CRM 118402. Em março de 2019, iniciei o doutorado em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde pela Universidade Nove de Julho/SP (Uninove) onde desenvolvemos um estudo que consiste em um ensaio clínico cego, controlado, randomizado, que irá comparar a equivalência entre duas terapias (tratamento com Mupirocina e Terapia fotodinâmica- PDT) na descolonização nasal de pacientes renais crônicos em tratamento de hemodiálise e que sejam portadores nasal de *S.aureus*. O ensaio será realizado no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). O projeto de pesquisa foi registrado no Clinical.trials (NCT04047914) e aprovado pelos CEP da UNINOVE (3.505.587) e do HC-FMUSP (3.645.881). O estudo apresenta um grupo controle positivo que utilizará para tratamento tópico nasal a Mupirocina pomada (2 vezes ao dia por 5 dias), considerada atualmente o tratamento padrão ouro para descolonização nasal. Porém, em bula, a apresentação da mupirocina pomada que existe no Brasil não é indicada para uso intranasal, apenas em pele. Além disso, é enfatizado em bula que deve ser evitado o uso desta formulação em pacientes renais devido o veículo do polietilenoglicol. Sabemos que existe uma formulação tópica desta pomada para uso nasal nos EUA, com trabalhos demonstrando bons níveis de segurança. Na série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde- Medidas de Prevenção de Infecção Relacionadas à Assistência à Saúde- ANVISA 2017, no capítulo 04- Medidas de Prevenção de Infecção Cirúrgica, consta na página 87: 5. Medidas de controle 5.1. Medidas de controle pré-operatória 5.1.1. Avaliação de colonização nasal ou microbiota endógena 1 Realizar descontaminação nasal com mupirocina intranasal associada à descolonização extra-nasal com clorexidina degermante em paciente diagnosticado como portador nasal de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA); 2 Aplicar nas narinas mupirocina nasal a cada 12 horas, durante 5 dias seguidos; 3 Monitorar a resistência à mupirocina; 4 Utilizar clorexidina degermante em todo o corpo, durante o banho, por 5 dias seguidos, exceto em mucosas ocular e timpânica . Diante da recomendação apresentada no Manual acima, gostaríamos de um posicionamento da ANVISA quanto ao uso da formulação da Mupirocina pomada existente no Brasil na cavidade intranasal? Caso não seja recomendado pela ANVISA o uso desta apresentação para este fim, como poderia orientar a importação da formulação intranasal? Gratas pela atenção, Dra Daniella Teixeira Bezerra - doutoranda Professora Dra Anna Carolina R. T. Horliana - Orientadora

Atenciosamente,

Anvisa Atende

Central de Atendimento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANEXO E – RESPOSTA DA ANVISA (PROTOCOLO 2020013096)

Assunto: ENC: Anvisa - Resposta ao protocolo: 2020013096

De: Central de Atendimento ao Público - Anvisa <atendimento.central@anvisa.gov.br>

Enviado: segunda-feira, 17 de fevereiro de 2020 09:28

Para: daniellateb@hotmail.com <daniellateb@hotmail.com>

Assunto: Anvisa - Resposta ao protocolo: 2020013096

Prezado (a) Senhor (a),

Em atenção a sua solicitação, informamos que o uso do medicamento para uma indicação e/ou via de administração não aprovada em bula, configuraria uso off label. Quanto aos procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, recomendamos a leitura da RDC nº 172 de 8 de setembro de 2017. Persistindo qualquer dúvida, permanecemos à disposição.

A Anvisa em seus manuais seguem recomendações internacionais. Na época da revisão do manual foi decidido inserir essa recomendação mesmo sem haver esse medicamento no País. Pois poderia haver alguma empresa de medicamentos interessada posteriormente em produzir a mupirocina para aplicação nasal. Para esse medicamento poder ser comercializado no Brasil, há de se haver a iniciativa de alguma indústria para o registro do medicamento junto à Anvisa.

Também não recomendamos o uso da mupirocina pomada brasileira para descolonização nasal já que não foi testada nem registrada para esse objetivo.

Por favor, avalie a resposta recebida acessando o

link: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/241521?lang=pt-BR&encode=>

Atenciosamente,
Central de Atendimento
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
0800 642 9782
www.anvisa.gov.br
Siga a Anvisa:
www.twitter.com/anvisa_oficial
www.instagram.com/anvisaoficial
www.facebook.com/AnvisaOficial

ANEXO F – RESPOSTA POR EMAIL DA REVISTA
CLINICAL JOURNAL AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, NO DIA 22
DE NOVEMBRO DE 2021,
AO ENVIO DO ARTIGO: “EFFECT OF ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC
THERAPY IN THE NASAL DECOLONIZATION OF CHRONIC HEMODIALYSIS
PATIENTS: A SIGLE-BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL”

← **Subject: RE: Manuscript No. CJASN-1518-11-21**

Para: annacrth@gmail.com

Cc: Você: dralaselva@gmail.com; rebeca.boltes@uni9.pro.br; amdeana@uni9.pro.br; pratesra@uni9.pro.br +10 pessoas

Dear Dr. Anna Carolina Horliana,

Your manuscript titled "Effect of antimicrobial photodynamic therapy in the nasal decolonization of chronic hemodialysis patients: A single-blind randomized clinical trial" has been received by the CJASN and is presently being considered by the Editor for review and decision.

You should expect to hear from the editorial office about the status of your paper in approximately one month.

At any time, you may enter our CJASN manuscript central site at <https://mc.manuscriptcentral.com/cjasn> and change your login and password, update contact information, check on the status of your manuscript and upload your new submissions. If you have any questions, please email journals@asn-online.org.

The Editorial staff thanks you for submitting your paper to CJASN for consideration.

Natalie Ngo
Managing Editor
American Society of Nephrology
1510 H Street, NW, Suite 800
Washington, DC 20005
nngo@cjasn.org