



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO –  
UNIRIO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM – PPGENF

VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ

**EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE CEPAS RESISTENTES  
DE ENTEROCOCOS E ESTAFILOCOCOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

RIO DE JANEIRO

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO –  
UNIRIO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM – PPGENF

VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ

**EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE CEPAS RESISTENTES  
DE ENTEROCOCOS E ESTAFILOCOCOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Relatório final de dissertação a apresentar junto ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem Alfredo Pinto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da  
Silva

RIO DE JANEIRO

2020

C957 Cruz, Vanessa Oliveira Ossola da  
Efetividade do diagnóstico molecular de cepas resistentes de enterococos e estafilococos: revisão sistemática e meta-análise / Vanessa Oliveira Ossola da Cruz. -- Rio de Janeiro, 2020.  
78

Orientador: Roberto Carlos Lyra da Silva.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2020.

1. Pacientes Internados; . 2. Farmacorresistência Bacteriana; . 3. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real; . 4. Contagem de Colônia Microbiana; . 5. Tempo de Internação.. I. Silva, Roberto Carlos Lyra da , orient. II. Título.

Vanessa Oliveira Ossola da Cruz

**EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE CEPAS RESISTENTES  
DE ENTEROCOCOS E ESTAFILOCOCOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE**

Relatório final de dissertação apresentado ao programa de Pós-graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, da Universidade Federal do Estado Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Aprovado por:

---

Prof. Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva  
Presidente (Escola de Enfermagem Alfredo Pinto – UNIRIO)

---

Prof. Dr. Cristiano Bertolossi Marta  
1º Examinador (Universidade do Estado do Rio de Janeiro-UERJ)

---

Prof. Dr. Thiago Quinellato Louro  
2º Examinador (Universidade Federal Fluminense – UFF)

---

Prof. Dr. Alexandre Barbosa de Oliveira  
1º Suplente (Escola de Enfermagem Anna Nery – UFRJ)

---

Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino  
2º Suplente (Universidade Estadual do Rio de Janeiro-UERJ)

---

Prof. Dr. Carlos Roberto Lyra da Silva  
3º Suplente (Escola de Enfermagem Alfredo Pinto – UNIRIO)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por guiar o meu caminho e por ter me dado forças  
para concretizar este sonho.

Ao meu marido, Jorge Gustavo Santos de Araújo, por me apoiar e se fazer disponível  
me encorajando.

Aos meus pais Maria José de Oliveira Cruz, João Manoel Ossola da Cruz e irmão  
João Wanderson de Oliveira Ossola da Cruz, por me incentivarem e encorajarem nas  
horas mais difíceis, e por todo esforço que fizeram para me manterem estudando.

Ao meu filho João Paulo da Cruz de Araújo, mamãe precisou ficar ausente por uma  
justa causa. Te amo muito meu filho.

Ao orientador, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Roberto Carlos Lyra da Silva, pela paciência e  
dedicação demonstrada no decorrer do trabalho.

A CAPES pela bolsa de estudos e o PPGENF-UNIRIO pelo ensino e excelência.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Avaliação Econômica e de  
Tecnologias em Saúde – LAETS por toda parceria.

E por último quero dedicar a toda Comunidade Católica Shalom e amiga  
mestranda Clarissa Guimaraes Coelho que me apoiou e torceu por mim nessa  
jornada.

*“Que o Deus da esperança os encha de toda alegria e paz, por sua confiança nele,  
para que vocês transbordem de esperança, pelo poder do  
Espírito Santo”.*

**Romanos 15, 13**

## RESUMO

Cruz, Vanessa Oliveira Ossola da. **Efetividade do diagnóstico molecular de cepas resistentes de Enterococos e Estafilococos: Revisão Sistemática e Meta-Análise**. 2020. 78 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Enfermagem) – Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

A resistência bacteriana constitui um grave problema de saúde pública na atualidade, e tem sido associada ao aumento da morbidade e letalidade nas unidades hospitalares. Dessa forma, objetivou-se analisar a efetividade do diagnóstico molecular comparado ao diagnóstico convencional, para Detecção Rápida de Cepas Resistentes de Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE) e Estafilococos Aureos Resistente à Meticilina (MRSA). Trata-se de um estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde delineado como uma revisão sistemática e meta-análise. Foram incluídos estudos em língua portuguesa, espanhola e inglesa do tipo: estudos clínicos, estudos comparativos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo pacientes de ambos os sexos sem limite de idade, internados em unidade hospitalar, disponíveis em texto completo e publicados nos últimos 10 anos. As informações foram recuperadas no Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde, MEDLINE via portal PubMed; Portal de Periódicos da Capes, Cochrane Library, Google Scholar e TRIP DATABASE, no período de junho a outubro de 2019. O protocolo de pesquisa foi provado pelo CEP sob o n. 3.168.632/2019. Dos 745 documentos recuperados, 18 atenderam aos critérios de elegibilidade e destes 7 foram incluídos na meta-análise, adotando o método do inverso da variância e o modelo de efeito randômico para o desfecho tempo para o diagnóstico. A média meta-analítica foi de -36,62 horas, a favor da intervenção, sendo estimada a partir da média e do desvio padrão com  $p$  valor  $< 0,05$ . A meta-análise sugere que o diagnóstico molecular pode ser mais efetivo quando comparado ao diagnóstico convencional para detecção de MRSA e VRE. Entretanto, a qualidade da evidência dos estudos incluídos na revisão diminui a força recomendação que é fraca a favor da tecnologia.

**Palavras-chave:** Pacientes Internados; Farmacorresistência Bacteriana; Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real; Contagem de Colônia Microbiana; Tempo de Internação.

## ABSTRACT

Cruz, Vanessa Oliveira Ossola da. **Effectiveness of molecular diagnostics of resistant strains of *Enterococci* e *Staphylococcus*: Systematic Review and Meta-Analysis**. 2020. 78 f. Dissertation (Nursing MS) - Faculty of Nursing Alfredo Pinto, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Bacterial resistance is a serious public health problem today, and has been associated with increased morbidity and lethality in hospital units. Thus, the objective was to analyze the effectiveness of molecular diagnosis compared to conventional diagnosis, for Rapid Detection of Resistant Strains of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) and Methicillin-Resistant Aureus Staphylococci (MRSA). This is a Health Technology Assessment study designed as a systematic review and meta-analysis. Studies in Portuguese, Spanish and English were included, such as: clinical studies, comparative studies, systematic reviews, meta-analyses, observational studies, clinical trials, randomized controlled trials, pragmatic clinical trials, involving patients of both sexes without age limit, admitted to hospital, available in full text and published in the last 10 years. The information was retrieved from the Regional Portal of the Virtual Health Library, MEDLINE via the PubMed portal; Capes Journals Portal, Cochrane Library, Google Scholar and TRIP DATABASE, from June to October 2019. The research protocol was proven by CEP under n. 3.168.632/2019. Of the 745 documents retrieved, 18 met the eligibility criteria and of these 7 were included in the meta-analysis, adopting the inverse variance method and the random effect model for the outcome time to diagnosis. The meta-analytical mean was -36.62 hours, in favor of the intervention, being estimated from the mean and standard deviation with p value <0.05. The meta-analysis suggests that the molecular diagnosis may be more effective when compared to the conventional diagnosis for detection of MRSA and VRE. However, the quality of the evidence from the studies included in the review lessens the strength of the recommendation, which is weak in favor of the technology.

**Keywords:** Inpatients; Drug Resistance, Bacterial; Real-time Polymerase Chain Reaction; Colony Count, Microbial; Length of Stay.

## RESUMEN

Cruz, Vanessa Oliveira Ossola da. **Efectividad del diagnóstico molecular de cepas resistentes de enterococos y estafilococos: revisión sistemática y metaanálisis.** 2020. 78 f. Disertación (Máster Académico en Enfermería) - Escuela de Enfermería Alfredo Pinto, Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro, Río de Janeiro, 2020.

La resistencia bacteriana es un grave problema de salud pública en la actualidad y se ha asociado con una mayor morbilidad y letalidad en las unidades hospitalarias. Así, el objetivo fue analizar la efectividad del diagnóstico molecular en comparación con el diagnóstico convencional, para la Detección Rápida de Cepas Resistentes de Enterococos Resistentes a Vancomicina (VRE) y Estafilococos Aureus Resistentes a Meticilina (MRSA). Este es un estudio de Evaluación de Tecnología de la Salud diseñado como una revisión sistemática y un metaanálisis. Se incluyeron estudios en portugués, español e inglés, tales como: estudios clínicos, estudios comparativos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos pragmáticos, involucrando pacientes de ambos sexos sin límite de edad., ingresado en el hospital, disponible en texto completo y publicado en los últimos 10 años. La información se recuperó del Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud, MEDLINE a través del portal PubMed; Capes Journals Portal, Cochrane Library, Google Scholar y TRIP DATABASE, de junio a octubre de 2019. El protocolo de investigación fue probado por CEP bajo el n. 3.168.632/2019. De los 745 documentos recuperados, 18 cumplieron los criterios de elegibilidad y de estos 7 se incluyeron en el metaanálisis, adoptando el método de varianza inversa y el modelo de efectos aleatorios para el tiempo de resultado para el diagnóstico. La media metaanalítica fue de -36,62 horas, a favor de la intervención, estimándose a partir de la media y la desviación estándar con un valor de  $p < 0,05$ . El metaanálisis sugiere que el diagnóstico molecular puede ser más efectivo en comparación con el diagnóstico convencional para la detección de MRSA y VRE. Sin embargo, la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión disminuye la fuerza de la recomendación, que es débil a favor de la tecnología.

**Palabras clave:** Pacientes Internos; Farmacorresistencia Bacteriana; Reacción en Cadena en Tiempo Real de la Polimerasa; Recuento de Colonia Microbiana; Tiempo de Internación.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia PICO do estudo - RJ. 2019 .....	29
Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão para a recuperação das informações.....	30
Quadro 3 - Mapeamento dos descritores DECS, Mesh e seus respectivos sinônimos .....	31
Quadro 4 – Estratégia de busca por Bases .....	34
Quadro 5 – Resumo das informações extraídas dos estudos .....	41
Quadro 6 – Relação de cinco estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional.....	54
Quadro 7 – Relação de sete estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional.....	55
Quadro 8 – Relação de seis estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional.....	56

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos (Prisma Flow) .....	37
Figura 2– Nível de evidência Científica Escala de Oxford Centre.....	38
Figura 3 – Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.....	39
Figura 4 - Sumário do risco de viés para o conjunto da evidência considerando o desfecho fatores de tempo.....	57
Figura 5 - Gráfico do risco de viés para o conjunto da evidência considerando o desfecho fatores de tempo.....	58
Figura 6- Forest Plot da meta-análise do inverso da variância do diagnóstico molecular (PCR) versus o diagnóstico convencional (cultura agar cromogênico).....	62
Figura 7 - Funnel Plot do risco de viés de publicação dos estudos incluídos na meta- análise.....	63

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BDENF	Base de dados de Enfermagem
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CA-MRSA	Community-Acquired- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospital
CER	Comparative Effectiveness Research
CRB	Catheter-related bacteremia
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
HA-MRSA	Healthcare-Acquired- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
HRMA	High Resolution Melt Analysis
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC	Intervalo de Confiança
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	Medical Subject Headings
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PBPs	Proteínas de ligação à penicilina
PCR	Polymerase Chain Reaction,
PICO	População, Intervenção, Controle e Outcome

PROSPERO Prospective register of systematic

PSI - Infecção Espinal Piogênica

reviews RMB Renminbi – moeda chinesa

RT-qPCR Real Time quantitative Polymerase Chain

Reaction USD United States Dollar – dólar dos Estados

Unidos UTI Unidade de Terapia Intensiva

VRE Vancomycin-resistant enterococci

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1- Justificativa.....	19
1.2- Relevância .....	20
<b>2.0 - REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>22</b>
2.1- Avaliação de Tecnologias em Saúde.....	22
2.2- Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE) .....	22
2.3- Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina (MRSA) .....	23
2.4- O diagnóstico convencional e o diagnóstico molecular para MRSA e VRE.....	25
2.5- O papel do Enfermeiro no combate à multirresistência.....	26
<b>3.0 - MÉTODOS E TÉCNICAS</b> .....	<b>27</b>
3.1 - Cuidados éticos.....	28
3.2 - Produção de dados.....	28
3.3 - Critérios de elegibilidade.....	30
3.4 - Definição de termos e entretermos .....	30
3.5 - Fontes de pesquisa .....	33
3.6 - Estratégia de busca .....	33
3.7 - Extração das informações.....	37
<b>4.0 – RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
4.1 – Síntese qualitativa.....	40
4.2 – Síntese quantitativa.....	60
4.2.1- Fatores de tempo.....	61
<b>5.0 – DISCUSSÃO</b> .....	<b>64</b>
<b>6.0 – CONCLUSÃO</b> .....	<b>66</b>
<b>7.0 – REFERÊNCIAS</b> .....	<b>68</b>
<b>8.0 – ANEXO</b> .....	<b>75</b>
8.1 – ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	75
8.2 – ANEXO II: RETORNO DO PROSPERO.....	77

## INTRODUÇÃO

A resistência ao uso dos antibióticos, em termo de saúde pública, representa um risco à qualidade de vida humana conquistada ao longo dos anos com o avanço da medicina, da farmácia, da enfermagem, da microbiologia e das engenharias, comprometendo o orçamento dos sistemas de saúde, sejam eles privados ou públicos, além de intensificar as infecções hospitalares (SEVERO, 2016; COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Dessa forma, as infecções hospitalares tornam-se cada vez mais frequentes no cotidiano da população. A constante realização de procedimentos invasivos no corpo humano também favorece a propagação de doenças e infecções. Em média, a infecção hospitalar ocorre entre 5 a 17% dos pacientes internados, e é responsável por um aumento no tempo de internação, em média de 15 dias, acarretando uma elevação nos custos assistenciais. Assim, há uma lei 9.431/1997 que traz ações de prevenção e controle, pois é imprescindível se buscar meios para coibir ou, ao menos, diminuir os casos de contaminação (SANTANA et al, 2015; FEDERICI GOMES; LACERDA MORAES; HELDER CÂMARA BELO HORIZONTE, 2017; ASCOM/ANVISA, 2019).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA), houve um progresso significativo na adesão dos hospitais à notificação e à vigilância dos dados de infecção. Em 2018, mais de 2.200 hospitais com leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), divulgaram seus dados para a Anvisa, enquanto que em 2009 eram apenas 1.000. Esses hospitais informam todos os meses os dados de resistência microbiana e de infecção de pacientes internados em UTI (ASCOM/ANVISA, 2019).

Sabe-se que ao utilizar os antibióticos como primeira opção na clínica, contribui-se diretamente com o desenvolvimento de multirresistências. Isso porque, sem se detectar qual o micro-organismo causador da doença através de um tratamento empírico, resulta em seleção da bactéria, por exemplo, levando à necessidade de se escolher outra classe de antibiótico perante a resistência.

Cabe destacar que os antibióticos reduzem as taxas de morbimortalidades associadas às infecções bacterianas. Entretanto, o mau uso dessas drogas acelera o processo natural de resistência das bactérias contra os antibióticos, pois o ambiente natural desses antimicrobianos é produzido por populações microbianas, como instrumentos de competição por recursos nutricionais e espaço dentro do micro-habitat que ocupam (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

É importante relacionar que um dos cenários propícios à infecção hospitalar e à

multirresistência é a UTI. Pois é um ambiente que demanda tratamentos invasivos devido à complexidade clínica do cliente, sendo fundamental haver um cuidado qualificado e que siga as orientações da Comissão de Controle de Infecção Hospital (CCIH), seguindo a Portaria/Ministério da Saúde 2616/98. Ou seja, é imprescindível realizar a técnica da lavagem das mãos, não quebrar barreiras antissépticas em procedimentos estéreis, aplicar medidas de precaução e isolamento, gerenciar o uso de antimicrobianos, elaborar e aplicar protocolos de prevenção, de limpeza e desinfecção de superfícies; e não utilizar adornos. O uso de tais boas práticas diminuem os riscos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).

A ANVISA publicou normas para que os serviços de saúde realizem ações de controle e prevenção de infecções. Como a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 42/2010 que obriga todas as unidades de saúde a disponibilizar preparação alcoólica para higienização das mãos pelos profissionais de saúde no ponto mais próximo ao local de assistir o paciente. A RDC 36/2013 implementa ações para a segurança do paciente em serviços de saúde. E a RDC 222/2018 que regula as boas práticas de gerenciar resíduos de serviços de saúde. Logo, quando não há o cumprimento dos mesmos a vigilância sanitária atua para fazer cumprir as normas vigentes.

A partir de 2014, foi realizada nova ampliação da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM), para 1887 serviços de saúde que possuem qualquer número de leitos de UTI adulto, pediátrica ou neonatal, com a publicação do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (PNPCIRAS). Para a elaboração da nova versão do PNPCIRAS que abrange o quinquênio 2016-2020, foi analisado a versão anterior (PNPCIRAS 2013-2015). Os objetivos específicos elencados são: consolidar o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das IRAS, reduzir nacionalmente a incidência das IRAS prioritárias, prevenir e controlar a disseminação da resistência microbiana em serviços de saúde, e consolidar o PNPCIRAS. Pois são os eventos adversos associados à assistência à saúde mais frequentes, com alta morbidade e mortalidade, que repercutem diretamente na segurança do paciente e por sua vez na qualidade dos serviços de saúde (ANVISA, 2016).

A enfermagem contribuiu no conceito do cuidar do paciente com o uso de técnicas assépticas através de Florence Nightingale (1820-1910), que propagou a necessidade de ter um ambiente completamente limpo e livre de impurezas, informando que o contato com substâncias orgânicas levava a infecções. Assim, o enfermeiro tem um papel fundamental, pois faz busca ativa das informações importantes sobre infecções dentro da unidade de saúde. Além de atuar na educação continuada a toda equipe de saúde para o controle das infecções. Essa atividade é

facilitada pela criação de protocolos internos de prevenção e controle das infecções hospitalares (SANTANA et al, 2015).

A fim de montar estratégias que possam mudar o quadro de multirresistência, a Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou uma lista de “agentes patogênicos prioritários” resistentes aos antibióticos – um catálogo de 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para a saúde humana. Essa lista foi desenvolvida para orientar e promover a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. Dessa forma, encontra-se na Prioridade 2, como “alta”, os micro-organismos *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (do inglês, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), com sensibilidade intermediária é o *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (OPAS/OMS, 2017).

Notavelmente, o *Staphylococcus aureus* é a causa mais comum de infecções hospitalares (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado ou adquirido no hospitalar - HA-MRSA), sendo uma das principais causas de morte. Além do mais é amplamente distribuído no meio ambiente, coloniza pele e mucosas de 30 a 50% de crianças e adultos saudáveis, desencadeando amplo espectro de infecções, desde leve e tecidos moles até invasores, como bacteremia, pneumonia e sepse. Pois carregam genes que fornecem resistência a uma variedade de antibióticos, incluindo os mais eficientes e amplamente usados anti-estafilococos. Assim percebe-se o surgimento de novas cepas resistentes à meticilina, além do ambiente hospitalar, o ambiente comunitário (CA-MRSA) (OTTO, 2013; GENTILE et al, 2018).

Estudo observacional prospectivo realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de ensino na China, identificou-se que 115 pacientes (4.1%; 95 % de intervalo de confiança [IC], 3.4-4.9) já estavam colonizados com MRSA na admissão na UTI, e outros 185 pacientes (10.7%; 95% Intervalo de Confiança-IC, 9.3–12.2) adquiriram MRSA durante sua permanência na UTI. O desenvolvimento de uma infecção por MRSA foi significativamente mais provável em pacientes com colonização do que sem MRSA na admissão (Odds Ratio - OR-, 2.8; IC95%, 1.1–7.3). Além disso, os pacientes que adquiriram MRSA tiveram tempos de permanência significativamente prolongados (23.3 dias) e contas hospitalares mais elevadas (135.171 RMB – Renminbi – moeda chinesa; cerca de 19.590 USD-United States Dollar – dólar dos Estados Unidos) do que aqueles com resultados negativos para MRSA. Logo, o estudo apontou que pacientes com *swabs* nasais positivos para MRSA são mais propensos a desenvolver infecções por MRSA (QIAO et al, 2018).

O *Enterococcus* resistente à vancomicina (do inglês, *Vancomycin-resistant enterococci*, VRE) tem se tornado um importante patógeno nasocomial em todo mundo. Ele possui uma grande plasticidade no genoma e propensão à persistência em ambientes hospitalares,

permitindo maior disseminação e transmissão de elementos de resistência. Além disso, é citado entre as 10 primeiras infecções adquiridas no hospital e tem-se como espécies mais comuns o *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (O'DRISCOLL e CRANK, 2015).

Cabe destacar que a virulência do VRE é variável e as manifestações clínicas típicas incluem infecções da pele e em estruturas da pele, endocardite, infecções do trato urinário, bacteremia, infecções intra-abdominais e pélvicas, e, raramente, infecções do sistema nervoso central (ibidem).

Estudo retrospectivo realizado no Hospital Universitário de Londrina avaliou-se através de culturas de *swab* retal, a presença de colonização de VRE. Os resultados apontaram que os sítios mais frequentes foram o trato urinário (68.0%) e a corrente sanguínea (23.8%). Os fatores de risco observados foram o uso de antimicrobianos prévios, a realização de procedimento invasivo, como o uso de sonda vesical, ventilação mecânica e cateter venoso central; e a duração da internação (média de 58.2 dias). A UTI apresentou-se como setor de maior ocorrência (49.2%) das culturas positivas. 82.8% dos casos teve predominância da espécie *Enterococcus faecium*. Por fim, culturas de vigilância e medidas de controle são fundamentais no controle da disseminação do VRE (PERUGINI et al, 2015).

Nota-se que, ter sido exposto anteriormente ao uso de antibiótico levou a micro-organismos resistentes a *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*, o qual resultou em maior tempo de permanência hospitalar, quadros mais invasivos, como bacteremia e maior custo. Assim, medidas como o uso de diagnóstico preciso e rápido contribuem para se traçar tratamentos ambulatoriais direcionados, por exemplo, minimizando as resistências aos antibióticos no ambiente hospitalar.

Em um estudo de coorte com 429 pacientes avaliou-se o status de risco de colonização por MRSA, usando tanto PCR, *swabs*, cultura tradicional e análise de sensibilidade. Os resultados indicaram que a prevalência de MRSA foi de 15/429 (3.5%), 118 pacientes foram considerados de alto risco e tradicionalmente seriam posteriormente rastreados com cultura padrão de *swabs*. Os resultados do PCR estavam disponíveis dentro de quatro a seis horas, enquanto os resultados da cultura estavam disponíveis em 24 horas quando não havia nenhum crescimento da bactéria e, quando positivava, os resultados demandavam mais de 72 horas. Assim, o estudo conclui que a PCR identifica a colonização por MRSA de maneira mais eficaz e sugerem utilizá-la na admissão (DAVE et al, 2014).

Corroborando, um outro estudo com 92 pacientes com suspeita de bacteremia relacionada ao cateter (do inglês, *Catheter-related bacteremia*, CRB) foi realizado uma análise de custo-efetividade. Obteve 16 CRB causados por *Staphylococcus* entre os 92. O GeneXpert detectou

14 de 16 casos (87.5%), incluindo 4 sensíveis à meticilina e 10 *Staphylococcus* resistente à meticilina coagulase negativa, em aproximadamente, 1 hora após o recebimento do material. Em relação à análise de custo-efetividade, o custo incremental do uso do GeneXpert foi de 31.1 € por paciente enquanto a relação custo-efetividade incremental do GeneXpert, em comparação com as coletas de hemocultura, foi de cerca de 180 € por ano de vida ganho. Assim, GeneXpert é custo-efetivo, especialmente em UTI, pois é o local que há alta prevalência de bacteremia relacionada ao cateter por *Staphylococcus* sp. (ZBOROMYRSKA et al, 2016).

Como padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial de infecção por VRE e MRSA utiliza-se a cultura padrão com agar cromogênico que pode levar de 18 a 24 horas, tem o custo por teste de \$3–\$5, Sensibilidade de 85%–96% e Especificidade de 99–100%. E há o teste molecular, *Real Time quantitative Polymerase Chain Reaction* (RT-qPCR) ou Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa em Tempo Real fornece resultados em menos tempo (de 45 min a 2 horas), tem o custo por teste de \$22–\$35, Sensibilidade de 92%–96% e Especificidade de 94%–95%. Dessa forma, questiona-se o padrão ouro, pois ao diagnosticar prontamente o patógeno pode-se fazer o tratamento adequado e minimizar assim, a resistência bacteriana (ZBOROMYRSKA et al, 2016; EDMISTON et al, 2016; KASVI, 2017; OZBAK, 2018).

Ou seja, dentro da Avaliação da Tecnologia em Saúde (ATS), temos o conceito de custo de oportunidade que é o valor da melhor opção/escolha/alternativa não concretizada em consequência de se utilizarem recursos mais baratos/escassos na produção de um dado bem (Brasil, 2009). Dessa forma, cabe questionar o uso da cultura em agar cromogênico como padrão ouro ao ter outra alternativa de diagnóstico que é o teste molecular a fim de se saber qual deles é efetivo.

Assim, o uso abusivo de antibiótico não apenas está relacionado a multirresistência, mas também a elevação dos custos, da morbimortalidade e de eventos adversos. Portanto, o diagnóstico assertivo e em tempo menor, como é o PCR em comparação com a cultura convencional, contribui na minimização de tais achados. Porém, tal método não é o vigente nas unidades de saúde. Logo, é de suma importância haver mais estudos nessa vertente, pela prática baseada em evidência, para assim termos o diagnóstico efetivo no dia a dia.

Diante do exposto, a questão de pesquisa é: O diagnóstico molecular para a detecção rápida de cepas de MRSA e VRE é mais efetivo quando comparado ao diagnóstico convencional em pacientes internados em unidades hospitalares para a redução do tempo na identificação?

O objetivo desta revisão é analisar a efetividade do diagnóstico molecular comparado ao diagnóstico convencional, para Detecção Rápida de Cepas Resistentes de Enterococos

Resistentes à Vancomicina (VRE) e Estafilococos Aureos Resistente à Meticilina (MRSA).

### **1.1- Justificativa**

O cenário atual é alarmante, pois vive-se um grave problema de saúde pública global devido à resistência bacteriana. Pois os VRE e os MRSA são bactérias capazes de colonizar os tecidos e causar infecções graves e frequentemente mortais, como infecções da corrente sanguínea e sepse. Sem a tomada de ações, estima-se que até 2050 a resistência bacteriana causará, anualmente, a perda de 10 milhões de vidas em todo o mundo, além de um prejuízo econômico de 100 trilhões de dólares (ADHIKARI et al., 2010; CHEN et al., 2013; AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018; ANVISA, 2019).

Ou seja, para a OMS combater a resistência aos antibióticos é uma alta prioridade. Dessa forma, um plano de ação global foi aprovado na Assembleia Mundial da Saúde em maio de 2015 sobre resistência aos antibióticos. Tem-se cinco objetivos estratégicos, que são: aprimorar o conhecimento e a compreensão da resistência antimicrobiana; fortalecer a vigilância e as pesquisas; reduzir a incidência de infecções; otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos; e garantir investimentos sustentáveis na luta contra a resistência antimicrobiana (OPAS, 2017).

No Brasil, as ações de controle das infecções têm início com a Portaria nº 2.616/MS/GM, de 12 de maio de 1998, com o “Programa de Controle de Infecções Hospitalares”. O objetivo era reduzir a incidência e a gravidade das infecções hospitalares por meio da qualificação de assistência hospitalar e da vigilância sanitária. Além de mencionar, pela primeira vez, o uso racional de antimicrobianos e identificar a importância de se ter indicadores na gestão dos mesmos.

Em conjunto com o Plano Global, o governo brasileiro elaborou o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos (PAN-BR) que compreenderá o período de 2018-2022. Os cinco objetivos estratégicos são: melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da resistência aos antimicrobianos por meio de comunicação, educação e formação efetivas; fortalecer os conhecimentos e a base científica por meio da vigilância e da pesquisa; reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de saneamento, higiene e prevenção de infecções; otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal; e preparar argumentos econômicos voltados ao investimento sustentável e aumentar os investimentos em novos medicamentos, meios diagnósticos, vacinas e outras intervenções (BRASIL, 2018).

Alguns estudos prospectivos em UTIs brasileiras mostram taxas entre 14 e 25% de colonização retal, em geral em pacientes com uso prévio de antibióticos (vancomicina) e com história de longa permanência hospitalar. Assim a ANVISA desenvolveu 6 formulários de notificação nacional a serem preenchidos pelas unidades hospitalares que são para: UTI adulto, UTI pediátrica, UTI neonatal, IRAS-infecção de sítio cirúrgico, Consumo de antimicrobianos em UTI adulto - cálculo DDD (dose diária definida) e IRAS – diálise. Ou seja, tais setores impactam diretamente no aumento da resistência bacteriana e são imprescindíveis o monitoramento e a mudança de conduta para a redução das IRAS (ANVISA, 2019).

Para auxiliar na detecção rápida do micro-organismo e o tratamento efetivo temos o GeneXpertGeneXpert Systems®, da empresa Cepheid, que permite o diagnóstico de 45 minutos a 2 horas, a partir de uma swab retal. Para incorporar tal tecnologia no sistema de saúde para MRSA e VRE é necessário analisar a efetividade, os custos e os impactos do uso. Essas análises podem auxiliar na seleção das intervenções mais efetivas por menor custo e agregar elementos para alterações e aprimoramento das políticas de saúde. Isso é uma análise de custo-oportunidade (EDMISTON et al, 2016).

Um menor tempo para a identificação laboratorial do patógeno pode resultar em tempo mais curto para a administração de antibiótico apropriado, evitando os custos e as consequências do tratamento antimicrobiano empírico inadequado e aumentando as chances de um melhor resultado clínico. Além disso, há uma lacuna de estudos nacionais sobre essa tecnologia para MRSA e VRE, sendo este estudo inédito.

Assim, o estudo se justifica pela urgente necessidade de redução das resistências bacterianas, principalmente, pelo uso indiscriminado de antibiótico nos seres humanos. Não utilizamos limite de idade, pois conforme a ANVISA, citada acima, a multirresistência perpassa e tem altos impactos, desde o público neonatal a idosos em Unidades de Terapia Intensiva. Então se constata a tamanha importância e necessária mudança de paradigma para melhorarmos a saúde no mundo.

## **1.2- Relevância**

Esse estudo impacta na assistência em saúde pela mudança de conduta profissional no direcionamento medicamentoso, nos cuidados com o paciente, família e entre os profissionais de saúde, além de estimular a geração de novos estudos nessa vertente. Pois a minimização da resistência bacteriana irá mudar o cenário mundial da saúde, por ter repercussão no meio econômico, no meio ambiente, no meio acadêmico e no meio cultural. Ou seja, é uma análise de custo-oportunidade afim de se saber a efetividade de tais tecnologias no cenário atual.

De acordo com a OMS, o uso racional de antibiótico é uma meta definida para saúde coletiva no século XXI. Ou seja, o mundo precisa ter conhecimento e conscientização no seu devido uso. Pois o consumo indiscriminado está gerando mais mal que bem à saúde. De acordo com a OPAS (2017), “Estima-se que mais da metade de todos os medicamentos do mundo são prescritos, dispensados ou vendidos indevidamente”. E isso é um perigo a saúde. Pois gera uma série de consequências para toda a população, como o prolongamento de doenças e o aumento da taxa de mortalidade e internações hospitalares, bem como a ineficiência de terapias preventivas. Então, é importante ter anúncios conscientizando a população de forma clara, simples, objetiva e direta, dos devidos riscos e consequências à vida humana.

Entre 2000 e 2010 foi registrado um aumento de 36% no consumo de antibióticos em 71 países, sendo que Rússia, Brasil, África do Sul, Índia e China responderam por três quartos (75%) desse crescimento (ANVISA, 2018). Assim, a ANVISA elaborou um plano de ação próprio com ações previstas até 2021, que são: qualificar as prescrições médicas de antimicrobianos e reduzir o uso indiscriminado desse tipo de medicamento; aprimoramento da rede nacional de laboratórios para o monitoramento e a vigilância em resistência aos antimicrobianos; conscientização da sociedade e de capacitação sobre a resistência antimicrobiana, voltada para profissionais de saúde, serviços e gestores do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; ampliação do conhecimento relacionado ao tema, por meio de estudos e pesquisas; desenvolvimento de trabalho conjunto com o Ministério da Saúde na definição de uma política abrangente de prevenção e controle de infecções.

A OPAS (2017) avalia que, para mudar esse cenário, são necessárias quatro ações fundamentais: avaliação, gestão e incorporação dos medicamentos e outras tecnologias sanitárias nos serviços de saúde para a promoção do seu uso racional; gestão do conhecimento, intercâmbio e análise de informação independente; governança e fortalecimento das capacidades institucionais; e promoção de pesquisas.

Assim, a ciência em saúde só irá avançar quando toda a população mudar sua maneira de pensar e agir, visando condutas sábias e pertinentes, pois a multirresistência passa desde a higienização das mãos ao uso indiscriminado de antimicrobianos em um tratamento empírico. Logo, um diagnóstico efetivo favorece um tratamento preciso e direcionado.

## 2.0 - REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1- Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com a OMS, Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é “a avaliação sistemática das propriedades, efeitos e/ou impactos da tecnologia em saúde. Seu principal objetivo é gerar informação para a tomada de decisão, para incentivar a adoção de tecnologias custo-efetivas e prevenir a adoção de tecnologias de valor questionável ao sistema de saúde” (BRASIL, 2009).

Ou seja, através dessa análise, o gestor pode tomar a melhor decisão possível, para contribuir na assistência em saúde, pois os atributos (eficácia, efetividade, segurança e custo) precisam ser vistos e tendo um resultado negativo em algum deles pode ser suficiente para impedir a comercialização da tecnologia.

No Brasil, a incorporação de novas tecnologias se inicia em 1980. Mas não foi aplicado a ATS como instrumento de apoio para os gestores em saúde, pois havia resistência dos profissionais de saúde e dos gestores, falta de coordenação e recursos financeiros para estas ações e, por vezes, ausência de vontade política dos dirigentes. Só em 2013, se inicia a elaboração de grupos de trabalho e a estruturação de como se fazer a ATS (BRASIL, 2009).

Um conceito importante trabalhado nesse estudo é o de efetividade. Ou seja, a chance do indivíduo de uma população definida obter um benefício da aplicação de uma tecnologia a um determinado problema em condições normais de uso (ibidem).

Portanto, a ATS analisa a assistência em saúde e impulsiona a prática baseada em evidências, para termos profissionais, gestores, políticos e até pacientes, conscientes, críticos e defensores de uma saúde custo-efetiva.

### 2.2- Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE)

O *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), pertencente à espécie *Enterococcus faecium*, foi encontrado pela primeira vez em isolados clínicos na Inglaterra e na França em 1986, seguido um ano após pelo isolamento de VRE *faecalis* nos Estados Unidos. *E. faecalis* é mais patogênico que *E. faecium*, mas o último apresenta mais resistência, compondo a maioria das infecções. Eles exercem uma resistência intrínseca de baixo nível a  $\beta$ -lactâmicos devido a proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com uma baixa afinidade por esses agentes (O'DRISCOLL e CRANK, 2015).

Assim, estão associados à bacteremia, infecções associadas aos dispositivos, abscessos

intra-abdominais e infecções do trato urinário em crianças mais velhas e adultos. Há pelo menos 18 espécies, com *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Estes são responsáveis pela maioria das infecções humanas (AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018).

O diagnóstico é estabelecido pela cultura de fluidos corporais usualmente estéreis, com testes bioquímicos apropriados e análise sorológica para identificação definitiva. O teste de suscetibilidade antimicrobiana de isolados de locais geralmente estéreis deve ser realizado para orientar o tratamento de infecções causadas por *Streptococci viridans* ou *Enterococci* (ibidem).

Quanto ao tratamento, os *Enterococcus* exibem resistência uniforme às cefalosporinas e de forma isolada resistentes à vancomicina, especialmente *E. faecium*. Infecções enterocócicas invasivas, como endocardite ou meningite, devem ser tratadas com ampicilina sendo suscetível ou vancomicina combinada com um aminoglicosídeo, como a gentamicina, para obter atividade bactericida. Embora a maioria dos isolados resistentes à vancomicina das cepas *E. faecalis* e *faecium* sejam suscetíveis à daptomicina, que tem como ação ligar-se à membrana celular causando rápida despolarização da membrana, inibindo a síntese de proteínas, DNA e RNA, levando à morte celular. Ela é aprovada para uso somente em adultos para o tratamento de infecções atribuíveis a *E. faecalis* resistentes à vancomicina (ibidem).

Por fim, Quinupristina-Dalfopristina, tem atividade bactericida contra várias bactérias gram-positivas, mas é bacteriostática contra o VRE *faecium* e não possui atividade contra *E. faecalis* devido a bombas de efluxo. Já a tigeciclina que inibe a tradução de proteínas por ligação para a subunidade ribossômica 30S, é aprovada para uso em adultos com infecções causadas por *E. faecalis* suscetíveis à vancomicina. A tigeciclina tem boa atividade in vitro contra *E. faecalis* resistente à vancomicina e *faecium* resistente à vancomicina, mas a experiência em crianças é limitada (ibidem).

### **2.3 - *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA)**

*Staphylococcus aureus* são cocos gram-positivos que causam uma variedade de infecções supurativas localizadas e invasivas e três síndromes mediadas por toxinas: síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada e intoxicação alimentar. As infecções localizadas incluem furúnculos, impetigo (bolhoso e não-bolhoso), mastite, celulite, entre outros. *S. aureus* também causa infecções associadas a corpos estranhos, incluindo cateteres intravasculares ou enxertos, marca-passos e cateteres peritoneais, que podem estar associadas

à bacteremia (AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018).

Os *Staphylococcus* podem sobreviver a condições extremas de secagem, calor e ambientes com pouco oxigênio e alto teor de sal. Eles possuem muitas proteínas de superfície, incluindo os componentes da superfície microbiana que reconhecem os receptores da molécula da matriz adesiva e que permitem ao organismo ligar-se a tecidos e corpos estranhos revestidos com fibronectina, fibrinogênio e colágeno. Isto permite um baixo inóculo de organismos para aderir a suturas, cateteres, válvulas protéticas e outros dispositivos. Muitos produzem um biofilme, pois podem ligar-se a dispositivos médicos (por exemplo, cateteres), relativamente inacessíveis às defesas do hospedeiro e agentes antimicrobianos (ibidem).

Há também as infecções associadas à comunidade em crianças e adultos saudáveis, sem fatores de risco típicos para infecções por MRSA associadas a cuidados de saúde. A manifestação mais frequente de infecções por MRSA associadas à comunidade (CA-MRSA) é a infecção da pele e dos tecidos moles, mas também ocorre doença invasiva. Os padrões de susceptibilidade antimicrobiana dessas cepas diferem daqueles das cepas de MRSA associadas aos cuidados com a saúde. Embora CA MRSA seja resistente a todos os agentes antimicrobianos beta-lactâmicos, eles são tipicamente suscetíveis a múltiplos outros agentes antimicrobianos, incluindo trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina e doxiciclina. A susceptibilidade à clindamicina é variável (ibidem).

Cabe destacar a descoberta da penicilina e sua origem que se deu de forma acidental, pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming, em 1928. Pesquisando substâncias capazes de combater a bactéria *Staphylococcus aureus*, responsável por provocar infecções em feridas de soldados, esqueceu seu material de estudo sobre a mesa enquanto saía de férias no Hospital St. Mary, em Londres, sem o acondicionamento correto e sem nenhuma supervisão. As placas permaneceram ali até o retorno de Fleming e foram contaminadas. Ao retornar algumas semanas depois, o médico percebeu que a cultura estava repleta de bolor e que o ideal era jogá-la fora. Entretanto, antes de descartar o material, Fleming percebeu que, ao redor dos locais onde havia o bolor, não era detectada a presença de *Staphylococcus aureus*, o que sugeria que o fungo havia interrompido a atividade da bactéria. Análises demonstraram que o fungo em questão era o *Penicillium notatum* e que a substância secretada por ele era capaz de matar bactérias. Surgia nesse momento a penicilina, considerada como o primeiro antibiótico da humanidade e uma das descobertas médicas mais incríveis (NOSSA CAPA, 2009).

O método para o diagnóstico definitivo se dá pela cultura de fluido corporal estéril a fim de isolar o micro-organismo. No entanto tais diagnósticos nem sempre são conclusivos. O

diagnóstico específico direto, obtido por técnicas moleculares, permite detectar o agente etiológico ou seu antígeno (SILVA, 2017; AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018).

O tratamento de infecções graves por MRSA em adultos não suporta a adição de gentamicina ou rifampicina e sim à vancomicina devido ao aumento dos efeitos adversos e falta de maior eficácia da combinação versus monoterapia. Um paciente que não tem alergia à penicilina pode ser tratado com uma cefalosporina de primeira ou segunda geração, e se o paciente também não for alérgico a cefalosporinas, com vancomicina ou clindamicina (AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018).

#### **2.4 - O diagnóstico convencional e o diagnóstico molecular para MRSA e VRE**

O método padrão para a triagem de MRSA e VRE (e ainda utilizado para comparação) é a cultura de swabs em ágar cromogênico. Ele funciona da seguinte maneira: o micro-organismo pode ser identificado por uma alteração de cor do substrato produzida por enzimas como a  $\alpha$ -glucosidase estafilocócica; a adição de uma  $\beta$ -lactamase seletiva ao ágar permite a rápida identificação do micro-organismo. Os resultados geralmente estão disponíveis após 18–24 h de cultura, embora a sensibilidade seja frequentemente melhorada em 48 h. Uma ampla gama de agares cromogênicos comerciais está disponível para detecção de MRSA por inoculação direta de swabs de triagem. Existe uma tendência à alta especificidade (> 95-100%) com inoculação direta às 16-18 horas de incubação, que diminui um pouco após 24-48 horas e sensibilidade variável (50-70%) às 16–18 h, o que aumenta para 80–100% após 24–48 h. Os tempos relatados desde a inoculação do ágar até a confirmação do patógeno variam de aproximadamente 1,5 a 3 dias, com uma média de aproximadamente 2 dias (FRENCH, 2009; EDMISTON, et al 2016).

Já o diagnóstico molecular, PCR em tempo real (rtPCR) revolucionou a detecção de patógenos combinando a química da PCR com a detecção por sonda de produtos amplificados em uma única tecnologia que fornece amplificação e detecção de alvo de 45min - 2h. O teste é realizado em tempo real com detecção de fluorescência, como o GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Este tem, sensibilidade: 86%–94% e especificidade: 93%–94%. No Brasil tem o registro na ANVISA nº 81062710018 (EDMISTON, et al 2016).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância em Saúde (2015), em caso de surto em serviços de saúde, deve-se fazer a detecção e caracterização molecular de genes de resistência de micro-organismos multirresistentes. Destaca que o Lacen do estado deve realizar no mínimo a identificação bacteriana dos isolados e a confirmação fenotípica da resistência proveniente dos serviços de saúde. Se tiver condições técnico-operacionais, deve também realizar a análise

molecular.

Dessa forma, há um forte argumento para substituir a triagem da cultura convencional por testes rápidos de PCR, pois irá favorecer a melhoria no atendimento ao paciente, taxas menores na transmissão e de infecção; além da redução nos custos na saúde, de mortalidade e de morbidade. Portanto, a economia nos custos com saúde superará e muito os custos crescentes dos testes rápidos (FRENCH, 2009).

### **2.5-O papel do Enfermeiro no controle da multirresistência bacteriana**

A atuação do enfermeiro no combate a resistência microbiana é essencial e, ao fazer parte da equipe de saúde, independente de compor a equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), pelas funções que desenvolve dentro das instituições hospitalares, deve estar apto a atuar como multiplicador das ações de prevenção; favorecer medidas de controle e uso racional de antimicrobianos; incentivar a adoção de medidas proteção, como a higienização das mãos, utilização de luvas, avental, óculos, máscara e descarte adequado de perfurocortantes, pois são fundamentais para o controle e prevenção das IH (BARROS et al, 2016).

Essas atitudes, consideradas seguras, proporcionam uma assistência com menos risco de danos para os usuários, bem como para os profissionais que sofrem as consequências de atos inadequados, como a exposição ocupacional a material biológico, muitas vezes atribuída ao não uso dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI).

Além disso, sendo membro da CCIH, o Enfermeiro atua na vigilância epidemiológica das infecções, que compreende notificar, diagnosticar e consolidar relatórios; desenvolve ações em atividades preventivas em todos os setores, através da capacitação dos profissionais de saúde e da contribuição na formação acadêmica; investiga a ocorrência de surtos, e já revisa as práticas assistenciais. Instala medidas de isolamento e precauções para se evitar a disseminação de doenças transmissíveis; defini regras para prescrição de medicamentos e elaboração de protocolos clínicos para o tratamento das IRAS (DUTRA et al, 2015).

Portanto, a confiança e a segurança que o Enfermeiro oferece aos outros profissionais de saúde e para os pacientes é de suma importância, pois o mesmo traz consigo a minimização dos riscos tanto para si quanto para os outros profissionais. No entanto, há as dificuldades para exercer suas atividades, como os desafios de se comunicar com outros setores, na vigilância epidemiológica; a existência de número reduzido de leitos em relação à demanda e equipes reduzidas, o qual pode afetar o combate à infecção hospitalar. Assim sendo, a resolução é, a geração de uma cultura de segurança e a conscientização de todos com a prática segura.

### 3.0 - MÉTODOS E TÉCNICAS

Estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) delineado como uma revisão sistemática e meta-análise, a fim de sintetizar as evidências disponíveis e a comparação da magnitude do efeito de duas tecnologias para o diagnóstico de MRSA e VRE (diagnóstico molecular e diagnóstico convencional), considerando o tempo para a identificação do microrganismo.

Quanto à abordagem, o estudo se caracteriza como um estudo de efetividade comparativa direta, do tipo *head-to-head* (cabeça contra cabeça). A medida de desfecho para avaliação de efetividade na comparação entre o diagnóstico molecular e o diagnóstico convencional para MRSA e VRE foram os Fatores de Tempo.

O mandato para conduzir Pesquisas Comparativas de Efetividade, do inglês, *Comparative Effectiveness Research* (CER), foi instituído com a aprovação da Lei de Recuperação e Reinvestimento Americano de 2009. No Brasil, em 2011, por meio da Lei 12.401, traz a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito no SUS com base em evidências de eficácia, efetividade, segurança e em estudos de impacto no sistema. O CER tem a finalidade de fornecer justificativas científicas para auxiliar os pacientes, os médicos e até os tomadores de decisão, por meio de duas comparações reais para distinguir a efetividade, o que resultará no melhor tratamento/intervenção (SCHWARZE, 2014; PARK; PARK; OCAK, 2016; LIMA, BRITO e ANDRADE, 2019).

Ou seja, ao invés de simplesmente avaliar a eficácia de um tratamento/intervenção comparando o grupo placebo ou controle, como é o caso de ensaios clínicos, o CER é altamente relevante para a política de saúde por contextos clínicos do “mundo real” e não em circunstâncias ideais dentro um estudo randomizado rigoroso, sendo um passo importante para a medicina personalizada, a fim de elucidar mais do que efeitos de tratamento heterogêneos e quantificar riscos e benefícios (PARK; PARK; OCAK, 2016).

Há também os ensaios pragmáticos, que procuram descrever a efetividade da intervenção, ou seja, seu resultado focaliza em condições que se assemelha a prática clínica. Pois em um dado estudo estão preocupados com problemas de decisão e em se tratando de analisar qual a melhor opção para um determinado tratamento, a interpretação será possível por meio de uma análise de custo-efetividade com base em dados do mundo real. Assim, os ensaios pragmáticos se alinham com os objetivos do CER (COUTINHO, HUF e BLOCH, 2003; PORZSOLT FRANZ et al., 2015).

Logo, ao se fazer uma revisão sistemática permite estimar com maior precisão o efeito de um tratamento, pois diminui o intervalo de confiança (IC). Ou seja, esse tipo de estudo permite fazer um sumário de evidências provenientes de estudos primários. Pois utiliza uma revisão de literatura abrangente, reproduzível e imparcial, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção. E tendo o resultado que permita fazer uma meta-análise irá favorecer uma análise estatística para gerar uma única estimativa de efeito (BRASIL, 2012).

A questão estruturada de pesquisa ficou assim delimitada pelo acrônimo PICO: População: Pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, internados em unidades hospitalares.

Intervenção: diagnóstico molecular.

Controle: diagnóstico convencional.

Desfecho: Fatores de Tempo (tempo para o diagnóstico).

Neste estudo foi realizado sínteses qualitativas, a partir da síntese de evidências de 18 estudos, sendo 7 randomizados e 11 não randomizados. Por ausência de algum dado quantitativo, não foram 11 estudos para a meta-análise. Apenas 7 estudos foram contemplados, sendo 3 randomizados e 4 não randomizado, pois haviam a média e o desvio padrão e assim utilizou-se o inverso da variância para se avaliar o desfecho: Fatores de tempo.

### **3.1 - Cuidados éticos**

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIRIO e aprovado sob o parecer 3.168.632/2019, embora o presente estudo tenha sido realizado a partir de fonte de dados secundários.

O protocolo também foi submetido para registro na base do PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) do CRD, Universidade de York e, após as devidas correções, infelizmente não foi aprovado. De acordo com o PROSPERO, é necessário registrá-lo antes e, só depois de aprovado, iniciar o trabalho da revisão sistemática. No entanto, como em uma dissertação, tem-se dois anos. Não tinha como aguardar a aprovação, para depois iniciar a pesquisa. Portanto, infelizmente, inviabilizou-se sua aprovação e a geração do registro.

### **3.2 - Produção de dados**

A revisão sistemática é um tipo de estudo secundário que reúne as evidências

provenientes de estudos primários para responder uma questão de pesquisa. Há etapas que precisam ser seguidas como: 1- Definição da questão de pesquisa estruturada no formato do acrônimo PICO; 2- Definição dos critérios de elegibilidade; 3- Revisão de literatura e justificativa para a revisão sistemática; 4- Documentação da metodologia e redação de protocolo; 5- Busca de potenciais estudos elegíveis; 6- Avaliação da elegibilidade dos estudos; 7- Extração de dados; 8- Resultados; 9- Relato e aplicabilidade dos resultados e 10- Avaliação da Qualidade da Evidência (BRASIL, 2014; GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Cabe destacar que o advento da Saúde Baseada em Evidências (SBE) tem demandado a necessidade de respostas rápidas e a síntese da literatura para embasar a tomada de decisão na saúde. Assim, revisões sistemáticas e meta-análises têm sido utilizadas com o objetivo de identificar, avaliar e sintetizar os resultados de estudos clínicos encaminhados para uma questão específica (BRASIL, 2014).

A recuperação das informações foi norteada pela questão estruturada de pesquisa utilizando o acrônimo PICO, considerando de modo a garantir não somente a validade interna, mas, também, o poder de extrapolação dos resultados da Revisão Sistemática, uma vez que as evidências científicas para as tecnologias e o desfecho estudado, no que tange a efetividade, geralmente são aplicáveis entre as populações em diferentes regiões do mundo, podem variar, portanto, em diferentes comunidades, países ou outras circunstâncias.

**Quadro 1 – Estratégia PICO do estudo - RJ. 2019**

POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	CONTROLE (Comparação)	DESFECHOS
Pacientes de ambos os sexos internados em unidades hospitalares sem limite de idade*.	Diagnóstico molecular.	Diagnóstico convencional.	Fatores de Tempo.
O diagnóstico molecular para a detecção rápida de cepas de MRSA e VRE é mais efetivo quando comparado ao diagnóstico convencional em pacientes internados em unidades hospitalares para a redução do tempo na identificação?			

\*Pois conforme a ANVISA (2019) a maior prevalência de multirresistência tem-se desde a UTI neonatal a UTI adulto.

### 3.3 - Critérios de elegibilidade

Os critérios de exclusão e inclusão para seleção dos estudos estão discriminados no Quadro 2.

**Quadro 2 – Critérios de inclusão e exclusão para a recuperação das informações**

<b>Inclusão</b>	Estudos em língua portuguesa, espanhola e inglesa do tipo: estudos clínicos, estudos comparativos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo pacientes de ambos os sexos sem limite de idade, internados em unidade hospitalar, disponíveis em texto completo de forma gratuita e publicados nos últimos 10 anos*.
<b>Exclusão</b>	Publicações que tratem do objeto de pesquisa em unidade extra-hospitalar, pois o cenário em que há maior casos de multirresistência é o hospital, especificamente a UTI (ASCOM/ANVISA, 2019). Por isso, a exclusão de estudos em unidade extra-hospitalar.

\* Pois o desenvolvimento da PCR em tempo real foi em 2003, após a sua inserção na comunidade científica e a publicação de artigos, dar-se pós 6 anos, ou seja, o recorte temporal desse estudo foi de 2009-2019

### 3.4 - Definição de termos e entretermos

Os termos e entretermos para cada braço do PICO foram definidos inicialmente na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ao selecionar, Descritores em Ciências da Saúde - DeCS, através do índice permutado, pelos descritores que mais seriam adequados para responder à questão da pesquisa. Uma vez identificado o DeCS em português e encontrado os seus sinônimos (entretermos), também havia o seu análogo em inglês, o qual fomos a plataforma PUBMED na opção Medical Subject Headings – MeSH para identificá-lo. Após encontrado o MeSH e em conjunto os seus sinônimos (entretermos) iniciamos a busca. Os termos e entretermos estão descritos no quadro 3.

**Quadro 3 - Mapeamento dos descritores DECS, Mesh e seus respectivos sinônimos**

<b>MAPEAMENTO DOS TERMOS</b>				
	Descritores em Ciências da Saúde - <a href="http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/">http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/</a>		Medical Subject Headings <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh</a>	
Elementos do PICO	Descritores em português	Sinônimo português	Descritores em inglês	Entryterms (Sinônimo inglês)
População	Pacientes Internados or hospitalização	Internação Hospitalar or Internação Voluntária or intra-hospitalar	Inpatients or Hospitalization	Inpatient or Hospitalizations
Intervenção	Reação em Cadeia da Polimerase	Reação em Cadeia de Polimerase or Reação da Polimerase em Cadeia or Reação de Polimerase em Cadeia or PCR or PCR Ancorado or PCR Reverso or PCR Aninhado	Polymerase Chain Reaction	Polymerase Chain Reactions or Reaction, Polymerase Chain or Reactions, Polymerase Chain or PCR or Inverse PCR or PCR, Inverse or Inverse Polymerase Chain Reaction or Nested Polymerase Chain Reaction or Nested PCR or PCR, Nested or Anchored PCR or PCR, Anchored or Anchored Polymerase Chain Reaction
	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real	Reação da Polimerase em Cadeia em Tempo Real or PCR em Tempo Real or Real Time PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction	Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real-Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative

Controle	Contagem de Colônia Microbiana	Contagem de Diluição em Ágar or Ensaio de Unidades Formadoras de Colônias Microbianas or Contagem em Placa Derramada or Contagem de Viáveis pelo Método de Incorporação or Contagem em Placa pelo Método de Incorporação or Contagem de Viáveis em Placa Derramada or Contagem de Viáveis por Plaqueamento em Profundidade or Contagem pelo Método de Pour-Plate or Contagem de Esporos or Contagem de Viáveis por Plaqueamento em Superfície or Contagem de Viáveis por Superfície or Contagem em Placa por Esgotamento por Meio de Estrias Superficiais	Colony Count, Microbial	Colony Counts, Microbial or Count, Microbial Colony or Counts, Microbial Colony or Microbial Colony Count or Microbial Colony Counts or Colony Forming Units Assays, Microbial or Colony-Forming Units Assay, Microbial or Colony Forming Units Assay, Microbial or Streak Plate Count or Count, Streak Plate or Counts, Streak Plate or Streak Plate Counts or Spore Count or Count, Spore or Counts, Spore or Spore Counts or Spread Plate Count or Count, Spread Plate or Counts, Spread Plate or Spread Plate Counts or Agar Dilution Count or Agar Dilution Counts or Count, Agar Dilution or Counts, Agar Dilution or Dilution Count, Agar or Dilution Counts, Agar or Pour Plate Count or Count, Pour Plate or Counts, Pour Plate or Pour Plate Counts
Desfecho	Fatores de Tempo	-	Time Factors	Factor, Time or Factors, Time or Time Factor

### **3.5 - Fontes de pesquisa**

As informações foram recuperadas nas seguintes bases de dados e portais: Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), abrangendo as bases de dados científicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), Base de dados de Enfermagem (BDENF), BBO-Odontologia, Sec. Est. Saúde SP, Coleção SUS; base de dados MEDLINE via portal PubMed; Portal de Periódicos da Capes, bases Cochrane Library da John Wiley & Son, no Google Scholar e no meta-buscador TRIP DATABASE.

### **3.6 - Estratégia de busca**

A recuperação das informações nas Bases e Portais considerou a questão estruturada de pesquisa segundo o acrônimo PICO e a devida aplicação dos operadores Booleanos, de tal modo que a busca fosse sensível e específica o suficiente para responder à questão de pesquisa. Não foram utilizados na busca, os braços do PICO relacionados ao controle e ao desfecho, mas foram desenvolvidos na discussão do estudo. Pois tal prática favorece maior sensibilidade possível à estratégia de busca, o que possibilitou a recuperação do maior número possível de documentos.

Para cada Base pesquisada, uma estratégia de busca específica foi utilizada. Os documentos recuperados foram organizados em uma planilha feita com o auxílio do Software Word®. As estratégias de busca estão descritas no quadro 4.

**Quadro 4 – Estratégia de busca por Bases**

<b>Bases Pesquisadas</b>	<b>Estratégia de busca</b>
<b>MEDLINE VIA PUBMED</b>	<p>(((Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real-Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative or GeneXpert or Polymerase Chain Reactions or Reaction, Polymerase Chain or Reactions, Polymerase Chain or PCR or Inverse PCR or PCR, Inverse or Inverse Polymerase Chain Reaction or Nested Polymerase Chain Reaction or Nested PCR or PCR, Nested or Anchored PCR or PCR, Anchored or Anchored Polymerase Chain Reaction and genexpert)) AND (full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND ( English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] ) ))) AND (Vancomycin-Resistant Enterococci or Vancomycin Resistant Enterococci or Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) AND ( Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Pragmatic Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] ) AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND ( English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang] )</p>

<b>BANCO DE TESES DA CAPES</b>	Pacientes Internados OR hospitalização OR Internação Hospitalar OR Internação Voluntária OR intra-hospitalar AND Reação em Cadeia da Polimerase OR Reação em Cadeia de Polimerase OR Reação da Polimerase em Cadeia or Reação de Polimerase em Cadeia OR PCR OR PCR Ancorado OR PCR Reverso OR PCR Aninhado or Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real or Reação da Polimerase em Cadeia em Tempo Real OR PCR em Tempo Real OR Real Time PCR AND MRSA OR VRE
<b>BVS</b>	(tw:(pacientes internados OR hospitalização OR internação hospitalar OR internação voluntária OR intra-hospitalar)) AND (tw:(reação em cadeia da polimerase OR reação em cadeia de polimerase OR reação da polimerase em cadeia OR reação de polimerase em cadeia OR pcr OR pcr ancorado OR pcr reverso OR pcr aninhado OR reação em cadeia da polimerase em tempo real OR reação da polimerase em cadeia em tempo real OR pcr em tempo real OR real time pcr )) AND (instance:"regional") AND ( year_cluster:("2012" OR "2013" OR "2014" OR "2015" OR "2011" OR "2010" OR "2016" OR "2009" OR "2017" OR "2018"))
<b>TRIP DATABASE</b>	(title:Inpatients or Hospitalization or Inpatient or Hospitalizations)(title:Polymerase Chain Reactions or Reaction, Polymerase Chain or Reactions, Polymerase Chain or PCR or Inverse PCR or PCR, Inverse or Inverse Polymerase Chain Reaction or Nested Polymerase Chain Reaction or Nested PCR or PCR, Nested or Anchored PCR or PCR, Anchored or Anchored Polymerase Chain Reaction or Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real- Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative)

<b>COCHRANE LIBRARY</b>	Real Time Polymerase Chain Reaction or Real-Time PCR or PCR, Real-Time or PCRs, Real-Time or Real Time PCR or Real-Time PCRs or Kinetic Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction or Quantitative Real-Time PCR or PCR, Quantitative Real-Time or PCRs, Quantitative Real-Time or Quantitative Real Time PCR or Quantitative Real-Time PCRs or Real-Time PCR, Quantitative or Real-Time PCRs, Quantitative or GeneXpert or Polymerase Chain Reactions or Reaction, Polymerase Chain or Reactions, Polymerase Chain or PCR or Inverse PCR or PCR, Inverse or Inverse Polymerase Chain Reaction or Nested Polymerase Chain Reaction or Nested PCR or PCR, Nested or Anchored PCR or PCR, Anchored or Anchored Polymerase Chain Reaction AND Humans AND Vancomycin-Resistant Enterococci or Vancomycin Resistant Enterococci or Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus
<b>Google Scholar</b>	Inpatients or Hospitalization and GeneXpert or Real Time Polymerase Chain Reaction or PCR and MRSA or VRE

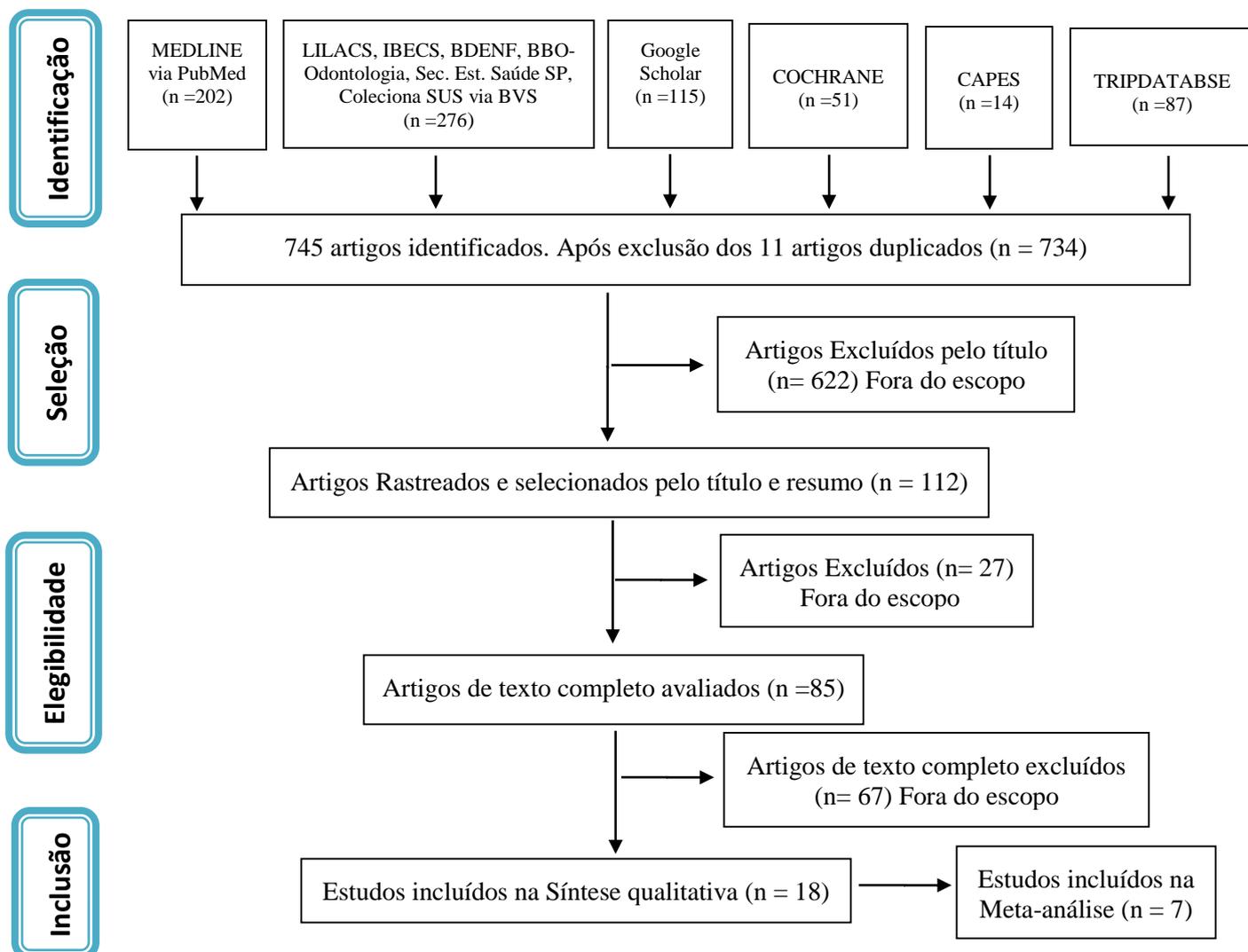
Fonte: O autor, 2019

### 3.7 Extração das informações

Para a extração de dados, foram consideradas relevantes as seguintes informações: Autores, Objetivo, delineamento e população do estudo, intervenção, desfecho, duração do estudo, resultados e limites do estudo (Quadro 5).

As informações foram recuperadas considerando os braços da população e da intervenção, o que tornou a busca mais sensível. Nessa fase foram recuperados 745 documentos. A análise e julgamento dos documentos foram feitas por dois juízes de forma independente e as cegas, resultando 112 artigos (49 incluídos e 63 em conflitos). Então, mais um juiz foi convidado para resolver os conflitos, utilizando o sistema Rayyan QCRI, que decidiu a partir de leitura do resumo, incluir 36 artigos e excluir 27 artigos, resultando em 85 artigos incluídos. O pesquisador ao ler os resumos e os textos completos, considerando os critérios de elegibilidade, coube excluir 67 artigos por estarem fora do escopo, resultando em 18 artigos incluídos na síntese qualitativa e destes 7 artigos foram para a meta-análise. Todo o processo de inclusão e exclusão considerou as etapas propostas pelo PRISMA FLOW (MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, 2009) que são: Identificação, Seleção, Elegibilidade e Inclusão, descrito na Figura 1.

**Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos (Prisma Flow)**



Fonte: O autor, 2020 adaptação de MOHER et al., 2009.

A qualidade dos 18 estudos incluídos nessa revisão foi avaliada de acordo com o seu nível de evidência, considerando para essa avaliação a Escala de Oxford Centre, cujos critérios de julgamento estão descritos na Figura 2, e foram classificados como estudos de nível 2, ou seja, nível de evidência moderado (B: 1B-5 estudos e 2B-4 estudos; C: 2C-8 estudos e A: 1 estudo).

Essa escala é a mais clássica para classificação dos estudos primários, sua origem é de 1998 e sua última atualização foi em 2009. Nesse critério, a evidência é classificada em 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5. A interpretação dessas categorias, entretanto, requer que o leitor retorne com frequência a classificação para entender o que cada nível significa (BRASIL, 2014; SOUZA, 2018).

Como limitação, esse instrumento se caracteriza como focado especialmente no delineamento de pesquisa e pouco abrangente e, não explicitando, por exemplo, que ensaios clínicos baseados em desfechos substitutos, mesmo quando bem desenhados, devem receber um nível consideravelmente mais baixo, em comparação aos estudos observacionais bem desenvolvidos e embasados em desfechos clínicos relevantes. Além disso, não existe padronização entre os diferentes sistemas em relação à caracterização da evidência entre as organizações (BRASIL, 2014; SOUZA, 2018).

**Figura 2– Nível de evidência Científica Escala de Oxford Centre**

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: *Oxford Centre Evidence-Based Medicine*, 2009.

Frente à necessidade de uniformização desse processo pontua-se o trabalho do GRADE *working group*, grupo colaborativo para o desenvolvimento de um sistema padronizado de classificação. O sistema GRADE permite avaliar a qualidade da evidência e classificá-la em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo, conforme a Figura 3. Os fatores responsáveis pela redução no nível da evidência são: limitações metodológicas (risco de viés); evidência indireta, inconsistência, imprecisão e vieses de publicação (BRASIL, 2014).

Dessa forma, a qualidade geral da evidência foi avaliada para o desfecho Fatores de Tempo, utilizando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Este sistema é desenvolvido para graduar a qualidade do conjunto da evidência e a força das recomendações em saúde. Destaca-se que a qualidade da evidência reflete o quanto estamos confiantes no resultado apresentado. Por exemplo, se a revisão sistemática obteve o resultado de um desfecho classificado como de qualidade alta, interpreta-se que pesquisas futuras dificilmente modificarão o efeito observado; ao passo que um desfecho de qualidade muito baixa provavelmente terá suas estimativas alteradas com a publicação de novos estudos.

Portanto, o sistema GRADE, sugere uma avaliação qualitativa do pesquisador de maneira clara e transparente, embora ainda subjetiva, apresentando os motivos que o fizeram atribuir determinado nível de evidência. Nessa Dissertação o GRADE foi aplicado pelo próprio pesquisador juntamente com o seu orientador.

**Figura 3 – Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE**

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>  
\*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.  
\*\*Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.  
\*\*\*Séries e relatos de casos.

Fonte: BRASIL (2014)

## **4.0 – RESULTADOS**

### **4.1- Síntese qualitativa**

Nesta revisão, dezoito estudos foram incluídos por responderem os critérios de inclusão e de elegibilidade. Segue abaixo o quadro 5 com o resumo das informações extraída dos estudos.

Quadro 5 - Resumo das informações extraídas dos estudos

Estudos	Objetivo	Tipo de estudo / população	Intervenção	Desfechos	Duração do estudo	Resultados	Limites	Evidência Oxford
CATTOIR et al (2010)	Avaliar o impacto clínico de uma estratégia de PCR em tempo real para identificação rápida de estafilococos e determinação da resistência à meticilina diretamente de cultura positiva no sangue.	Estudo clínico não randomizado com 250 culturas de 241 pacientes adultos em um hospital de ensino na França.	Uso do exame molecular PCR.	Tempo para identificação do micro-organismo MRSA.	Durante um período de 12 meses.	De 250 culturas, foram 122 no grupo intervenção e 128 no grupo controle. A média de tempo para a identificação de MRSA foi: intervenção - 4 horas e desvio padrão de 5.66. E o controle 27 horas e desvio padrão de 30.41.	O presente estudo tem a limitação de ser um desenho de centro único, não cego e não randomizado.	2C
DANIAL et al (2011)	Descrever um PCR em tempo real para a detecção de MRSA, mostrar a implementação do ensaio em diagnósticos de rotina para manter um	Estudo clínico não randomizado, 3340 swabs de 1204 pacientes em hospital em na Escócia, Reino Unido.	Uso do exame PCR em tempo real.	Tempo para identificação do micro-organismo MRSA.	No período de um mês, 11 de fevereiro de 2008 a 12 de março de 2008.	De um total de 3340 swabs de 1204 pacientes, obteve-se uma média de 6.8 horas no grupo intervenção (n=146) para detecção de MRSA e 67 horas no grupo controle (n=128).	Não foram observados.	2C

	desempenho robusto.							
DAVE et al (2014)	Avaliar a efetividade da triagem seletiva com a cultura tradicional cromogênica com swabs de pacientes de alto risco, em comparação com uma política de triagem universal com uma metodologia rápida de detecção molecular (reação em cadeia da polimerase, PCR).	Uma coorte prospectiva de 429 pacientes foi avaliada quanto ao seu status de risco para a colonização por MRSA em um hospital na Escócia, Reino Unido.	Uso do PCR para detecção do MRSA.	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA.	Durante o período de dois meses.	A prevalência de MRSA foi de 15/429 (3.5%). Os resultados da PCR estavam disponíveis dentro de quatro a seis horas, ou seja, média de 5 horas e desvio padrão de 1.41. Os resultados da cultura (8/429) estavam disponíveis apenas às 24 horas para os meios que não apresentavam crescimento e até 72 horas para os casos positivos de MRSA, tendo média de 48 horas e desvio padrão de 33.94.	A política de triagem seletiva perdeu metade dos casos positivos para MRSA, o que embasa o caso da introdução de uma política de triagem universal.	1B
DURMAZ et al (2016)	Monitorar o transporte de MRSA em pacientes internados em	Ensaio clínico não randomizado com 306 pacientes em	O uso do PCR em tempo real para determinação	Tempo para a identificação do micro-	No período entre dezembro de 2009 a	A colonização por MRSA foi detectada em 48 de 306 pacientes por PCR em tempo real. E 47 de 306	Não foram observados.	2C

	<p>unidades de terapia intensiva (UTI) e avaliar a velocidade e a eficiência dos métodos convencionais de cultura microbiológica, imunológica, cromogênica e molecular para identificação, juntamente com a genotipagem de cepas por ribotipagem e pulsação; e eletroforese em gel de campo (PFGE).</p>	<p>um hospital terciário na Turquia.</p>	<p>ção de MRSA.</p>	<p>organismo MRSA.</p>	<p>julho de 2010.</p>	<p>pacientes no diagnóstico convencional. O menor tempo de manuseio foi observado na PCR (2 h) em comparação a Agar Cromogênico (18-48h).</p>		
<p>EMONET et al (2016)</p>	<p>Avaliar se a determinação rápida da resistência à metilicina reduz o tempo entre a coloração de Gram e a</p>	<p>Ensaio clínico controlado e randomizado com 89 pacientes adultos (idade <math>\geq</math> 18 anos) em um</p>	<p>O uso do PCR em tempo real para determinação de MRSA.</p>	<p>Tempo para a identificação do microrganismo para o tratamento</p>	<p>No período entre março de 2012 e novembro de 2013.</p>	<p>Os resultados da PCR foram altamente concordantes (87/89) com a microbiologia padrão. O tempo mediano (horas) entre a coloração de Gram e o tratamento direcionado para <i>S.</i></p>	<p>A principal limitação foi a inclusão de "todos os estafilococos" em vez de apenas a bacteremia por <i>S. aureus</i> diluiu o impacto da intervenção a tempo</p>	<p>1B</p>

	terapia antimicrobiana direcionada na bacteremia estafilocócica, reduzindo assim o uso excessivo de vancomicina.	único centro hospitalar acadêmico na Suíça.		direção do MRSA.		<i>aureus</i> foi [5 horas (3 e 7) com desvio padrão de 2.83 vs. 25.5 horas (3.8 e 54) com desvio padrão de 35.5; $p < 0.001$ ].	para a terapia direcionada. Também a ocultação da alocação foi fraca e poderia ter influenciado a repartição dos pacientes nos grupos, por exemplo, apenas um dos sete casos de MRSA foi randomizado para o grupo de intervenção.	
FRANCIS et al (2010)	Avaliar a efetividade da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar a colonização nasal por MRSA em bebês e comparar com os métodos baseados em cultura. E estudar o efeito	Estudo clínico não randomizado com 696 swabs de 410 pacientes neonatais em uma unidade Neonatal em St George's Hospital, Londres, Reino Unido.	Uso do exame molecular PCR.	Tempo para identificação do micro-organismo MRSA.	Semanalmente durante um período de 1 ano (setembro de 2007 a setembro de 2008).	De 696 swabs, no grupo intervenção (n=12) obteve-se a média de 24 horas para a identificação do MRSA e no controle (5) a média de 48 horas.	Não foram observados.	2C

	da descolonização da pele em bebês afetados pelo MRSA.							
HOMBACH et al (2010)	Comparar dois métodos de PCR em tempo real, os ensaios BDGO e Xpert MRSA, com cultura enriquecida com caldo para avaliar suas características de desempenho e rapidez em uma área com baixa prevalência de MRSA.	Ensaio clínico randomizado, 803 swabs de 425 pacientes no hospital Luzerner Kantonsspital (LUKS), Zurique, Suíça.	O uso do teste PCR para MRSA (XpertMRSA, Cepheid, USA).	Tempo para identificação do micro-organismo MRSA.	No período de 12 meses, que foi de agosto de 2007 a agosto de 2008.	De 803 swabs, tem-se 378 swabs positivas com o uso do Xpert PCR MRSA com a média de 2.67 horas para detecção com desvio padrão de 4.77. Quanto a cultura padrão (n=378) foi a média de 54.5 h e um desvio padrão de 68.83.	Não foram observados.	2B
PARCELL e PHILLIPS (2014)	Avaliar se o teste no ponto de atendimento (POCT) para MRSA em uma clínica ou enfermaria pré-admissão pode ser uma alternativa	Ensaio clínico não randomizado realizado com 1206 amostras de pacientes internados em um hospital na	O uso do teste PCR para MRSA (XpertMRSA, Cepheid, USA).	Tempo para identificação do microrganismo na pré-admissão MRSA.	Durante um período de um ano.	Do total de 1206 amostras, 20 foram positivas para MRSA, no grupo intervenção, na média de 1 h e 8 min. E, no grupo controle, foram 117 amostras positivas na média de 32 h.	Não foram observados.	2B

	prática para a triagem de todas essas amostras no laboratório.	Escócia, Reino Unido.						
PATEL et al (2011)	Avaliar o ensaio BD GeneOhm MRSA achromopeptidase (ACP) para detecção direta de MRSA em amostras nasais como parte de uma aplicação ao FDA dos EUA para liberação como dispositivo de diagnóstico in vitro.	Ensaio clínico não randomizado com 1216 swabs de um hospital nos EUA.	Uso do exame molecular RT-PCR.	Tempo para identificação do microrganismo MRSA.	Não foi informado .	De um total de 1216 swabs, 228 deram positivo no RT-PCR no tempo médio de 2.83 horas para MRSA; enquanto 187 foram positivos na cultura padrão no tempo médio de 69.33 horas.	Uma limitação do estudo foi que não tínhamos acesso ao uso anterior de antibióticos para todas as amostras ou informações sobre colonização / infecção prévia por MRSA; portanto, não pudemos usá-lo em nossa análise de discrepâncias.	2C
PETERSON et al (2010)	Comparar o novo teste avançado Roche LightCycler MRSA com o teste BD GeneOhm MRSA (um teste de	Ensaio clínico não randomizado com 1398 amostras de pacientes maiores de 2 anos de idade de um	Uso de exame molecular RT-PCR.	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA.	Não foi informado .	De 1398 amostras obteve-se, 178 amostras positivas para MRSA no diagnóstico molecular na média de 1.98 horas com desvio padrão de 0.29. Enquanto 187 foram positivas na cultura convencional	O teste foi realizado por tecnólogos dedicados em cada local, para que os resultados impliquem apenas o que pode ser esperado em um ambiente de uso clínico de alto	2C

	diagnóstico aprovado pela FDA para detecção rápida de MRSA) e a cultura para detecção rápida de MRSA encontrada em swabs nasais de vigilância.	hospital nos EUA.				na média de 24.4 horas com desvio padrão de 1.7.	volume.	
POLISINA et al (2011)	Avaliar a efetividade clínica da reação em cadeia da polimerase (PCR) versus ágar cromogênico para triagem por MRSA e PCR versus não triagem para vários resultados clínicos, incluindo taxas de infecção e colonização por MRSA.	Revisão sistemática com 2262 estudos publicados.	Uso do exame molecular PCR.	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA.	No período de janeiro de 1993 até maio de 2011.	Dos 2262 estudos, foram obtidos 11 estudos sobre o PCR cuja a média de tempo foi 17.4 horas para detecção de MRSA e desvio padrão de 5.94 (13.2 – 21.6). Enquanto 11 estudos relataram sobre a cultura padrão obtendo a média de 62.7 horas e desvio padrão de 23.33 (46.2 – 79.2).	A revisão sistemática fornece evidências insuficientes sobre a efetividade clínica da PCR para triagem por MRSA em pacientes hospitalizados de acordo com o número e a qualidade dos estudos identificados na literatura. As evidências são mais escassas para a triagem com o Xpert MRSA. Populações de alto risco foram	1A

							estudadas e nenhum dos estudos selecionados incluiu uma população pediátrica.	
ROISIN et al (2014)	Determinar o benefício da detecção por PCR versus detecção baseada em cultura da colonização por MRSA na admissão do paciente na implementação precoce de precauções de isolamento e redução da transmissão hospitalar de MRSA.	Ensaio clínico controlado e randomizado com 2505 pacientes entre 15 a 101 anos em sete enfermarias alocadas aleatoriamente no braço de intervenção ou controle de dois hospitais na Bélgica.	O uso do teste PCR para MRSA (XpertMRS A, Cepheid, USA).	Tempo para a identificação do micro-organismo na admissão MRSA.	No período de novembro de 2008 a janeiro de 2010.	Dos 2505 pacientes, 1233 positivaram no grupo da intervenção, tendo a mediana de 11 horas e o desvio padrão de 16.64 (2.47-26). E 1272 positivaram no grupo controle, com a mediana de 88 h e o desvio padrão de 73.91 (39.47-144).	O estudo há limitações. Em primeiro lugar, apenas os pacientes que permaneceram por mais de 48 horas foram incluídos no estudo e, portanto, pacientes com estadias mais curtas que poderiam servir como portadores de MRSA não foram investigados. Em segundo lugar, o desenho randomizado por grupos que não assume transmissão entre eles foi comprometido em algum grau, pelo contato de pacientes internados em diferentes	1B

							enfermarias do hospital, pois a transferência de pacientes e funcionários entre as enfermarias ocorreu durante o estudo.	
ROJAS et al (2013)	Implementar uma nova reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) GeneXpert para detecção de MRSA e VRE. Comparar custos e tempo de retorno da PCR versus culturas tradicionais.	Ensaio clínico não randomizado com 254 amostras de pacientes adultos internados em um hospital no Chile.	O uso do teste PCR para MRSA e VRE (XpertMRS A, Cepheid, USA).	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA e VRE.	O estudo foi em dois períodos, o primeiro foi de junho a dezembro de 2009 e o segundo foi de junho a dezembro de 2010.	MRSA ou VRE foram identificados em 29.9% (87/254) dos pacientes no grupo PCR e em 9.6% (167/254) no grupo controle (cultura). O tempo de retorno foi de 15 horas $\pm$ 9 no grupo PCR e 53 horas $\pm$ 23 no grupo controle.	Uma limitação deste estudo é que não foi avaliado que pudesse introduzir um viés, devido a variações na complexidade dos pacientes e, com ele, o risco de transportar micro-organismos multirresistentes.	2C
SEO et al (2011)	Comparar o desempenho da PCR multiplex com o de um método de cultura baseado em agar	Ensaio clínico randomizado com 8815 swabs de 7377 pacientes em	Uso do exame molecular PCR.	Tempo para identificação do micro-	O período foi de janeiro a dezembro de 2009.	De um total de 8815 swabs, no grupo intervenção positivou 761 para VRE em 43.2 horas. E no grupo controle foram 741 em 117.6 horas.	Não foram observados.	2B

	cromogênico para a triagem do VRE.	hospital terciário na Coreia.		organismo VRE.				
SNYDER, MUNIER e JOHNSON (2010)	Comparar a metodologia de triagem MRSA baseada em PCR com a cultura cromogênica, para determinar qual ferramenta de diagnóstico seria melhor aplicada no hospital.	Ensaio clínico randomizado com 627 swabs de um hospital terciário nos EUA.	Uso de exame molecular PCR.	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA.	Não foi informado.	Do total de 627 swabs, 64 positivou para PCR, na média de tempo de 17.4 horas, e desvio padrão de 19.08 (4.12-31.1). Já, na cultura padrão, foram 45 positivos, na média de 28.1 horas e desvio padrão de 25.24 (13.9-49.6).	Uma explicação plausível para a sensibilidade mais alta é que foi separado a swab para o ensaio de PCR, além do método de cultura. Embora isso possa ser considerado uma limitação do presente estudo, foram feitos todos os esforços para garantir distribuições equivalentes de amostras entre os swabs emparelhados e a atribuição aleatória para PCR ou cultura.	1B
VALLE et al (2009)	Avaliar o desempenho diagnóstico do ensaio Gene-Ohm MRSA	Ensaio clínico não randomizado com 246 swabs de 95	Uso de exame molecular RT-PCR.	Tempo para a identificação do micro-	O período foi de 10 de julho a 23 de outubro	Do total de 246 swabs nasais, 56 positivaram para MRSA pelo diagnóstico molecular com a média de 2	Não foram observados.	2C

	para a detecção de MRSA de swab nasal de pacientes hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva.	pacientes de uma UTI na Itália.		organismo MRSA.	de 2007.	horas. E 36 positivaram pelo diagnóstico convencional com a média de 42 horas.		
VALOUR et al (2014)	Comparar a capacidade do ensaio GeneXpert MRSA-SA SSTI com a abordagem de cultura convencional para a detecção de <i>S. aureus</i> e sua resistência à meticilina.	Ensaio clínico randomizado com 91 amostras de pacientes internado em um hospital na França.	O uso do teste PCR para MRSA (XpertMRSA, Cepheid, USA).	Tempo para a identificação do micro-organismo MRSA.	Não foi informado.	De 91 amostras, 9 foram positivas tanto na intervenção como no controle. No entanto, o tempo para o diagnóstico foram diferentes, no diagnóstico do PCR GeneXpert para MRSA foi e média de 58 minutos, e na cultura padrão em agar Cromogênico foi a média de 14 dias.	Não foram observados.	2B
WU et al (2017)	Avaliar se a triagem rápida no ponto de atendimento (POCS) para	Ensaio clínico controlado e randomizado com 10.017	Uso de exame molecular	Tempo para a identificação do micro-	O período foi entre maio de 2011 a julho de	De 10 017 pacientes, 5039 pacientes positivaram no diagnóstico molecular para MRSA na média	Nosso estudo tem algumas limitações. Apenas cerca de três quartos dos pacientes elegíveis	1B

	<p>MRSA na admissão hospitalar pode estar associada a uma redução nas taxas de aquisição de MRSA quando comparada a métodos lentos em laboratório.</p>	<p>pacientes adultos entre 40,3 a 76,5 anos em um hospital terciário em Londres.</p>	<p>XPERT PCR.</p>	<p>organismo MRSA.</p>	<p>2012.</p>	<p>de 3.7 horas. Enquanto 4978 pacientes positivaram na cultura padrão na média de tempo de 40.4 horas.</p>	<p>tinham dados completos da tela de admissão e alta e, embora houvesse cerca de 5.000 pacientes com conjuntos de dados completos em cada braço, é possível que não tenham sido capazes de detectar um pequeno efeito, porque as taxas de transporte de MRSA e a transmissão foi baixa. O tempo médio de permanência nas enfermarias de admissão foi de cerca de dois dias e pode-se argumentar que talvez não tenhamos detectado a transmissão de MRSA por cultura durante esse período.</p>	
--	--	--	-------------------	------------------------	--------------	---	---	--

Fonte: O autor, 2020

Conforme o Prisma Flow, foram 18 estudos selecionados para a síntese qualitativa. Ou seja, quanto ao método dos estudos têm-se: 9 ensaios clínicos não randomizados; 4 ensaios clínicos randomizados; 3 ensaios clínicos controlado e randomizado; 1 revisão sistemática e 1 estudo de coorte prospectiva.

Quanto ao ano compreende-se de 2009 a 2017, sendo: 5 estudos de 2010; 4 estudos tanto para 2014 quanto para 2011; 2 estudos de 2016 e 1 estudo para os anos: 2017, 2013 e 2009.

Ao local do estudo foram: 3 estudos realizados em um hospital na Escócia, Reino Unido; 3 estudos em um hospital nos EUA; 2 estudos em um hospital na França; 2 estudos em um hospital em Londres, Reino Unido; 2 estudos em um hospital na Suíça; 1 estudo para cada local: em um hospital na Turquia, nas bases de dados, em dois hospitais na Bélgica, em um hospital no Chile, na Coreia e na Itália. Nenhum estudo foi desenvolvido no Brasil.

Em relação a população têm se: 10 estudos não informaram; 4 estudos com adultos; 1 estudo para: entre 15 a 101 anos, >2 anos e neonatal. E o  $n$  (intervenção mais controle) foi 11.629. Já os que coube à meta-análise foi 3.367.

Todos têm como controle a cultura em Agar Cromogênico e o desfecho tempo para identificação do micro-organismo foram 16 estudos para MRSA, 1 para VRE e 1 para MRSA e VRE.

Frente a intervenção foram 6 estudos para cada tipo: PCR, RT PCR e GeneXpert PCR. E os limites foram: 9 estudos não foram observados limitações; 3 estudos ser não randomizados; 1 estudo para cada limitação: centro único, não cego, perdas no seguimento, generalização dos micro-organismo, comprometimento no controle dos pacientes, ter pacientes < 48h no hospital, dados incompletos dos pacientes, ausência de informações em amostras sobre colonização / infecção prévia por MRSA, realização por tecnólogos e sem estudos com população pediátrica.

Ao sintetizar de forma qualitativa o desfecho fator de tempo dos 18 estudos temos:

Valour et al (2014) obteve de 91 amostras, 9 foram positivas tanto na intervenção como no controle. No entanto, o tempo para o diagnóstico foram diferentes, no diagnóstico do PCR GeneXpert para MRSA foi a média de 58 minutos, e na cultura padrão em agar Cromogênico foi a média de 14 dias.

Parcell e Phillips et al (2014), do total de 1206 amostras, 20 foram positivas para MRSA, no grupo intervenção, na média de 1 hora e 8 minutos. E, no grupo controle, foram 117 amostras positivas na média de 32 horas.

Peterson et al (2010), de 1398 amostras obteve-se, 178 amostras positivas para MRSA no diagnóstico molecular na média de 1.98 horas com desvio padrão de 0.29. Enquanto 187 foram positivas na cultura convencional na média de 24.4 horas com desvio padrão de 1.7.

Valle et al (2009), do total de 246 swabs nasais, 56 positivaram para MRSA pelo diagnóstico molecular com a média de 2 horas, e 36 positivaram pelo diagnóstico convencional com a média de 42 horas.

Durmaz et al (2016), do total de 306 pacientes, 48 positivaram para MRSA pelo diagnóstico molecular na média de 2 horas, e 47 positivaram pelo diagnóstico convencional na média de 33h.

**Quadro 6 – Relação de cinco estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional**

Método \ Estudos	Valour et al (2014)	Parcell e Phillips et al (2014)	Peterson et al (2010)	Valle et al (2009)	Durmaz et al (2016)
Diagnóstico molecular	Variação de até 2 horas				
Diagnóstico convencional	Variação de 24.4h a 336 horas.				

Fonte: O autor, 2020

Hombach et al (2010), de 803 swabs, têm-se 378 swabs positivas com o uso do Xpert PCR MRSA com a média de 2.67 horas e com desvio padrão de 4.77. Quanto à cultura padrão (n=378), foi a média de 54.5 h e um desvio padrão de 68.83.

Patel et al (2011), de um total de 1216 swabs, 228 deram positivo no RT-PCR no tempo médio de 2.83 horas para MRSA, enquanto 187 foram positivos na cultura padrão no tempo médio de 69.33 horas.

Wu et al (2017), de 10017 pacientes, 5039 pacientes positivaram no diagnóstico molecular para MRSA na média de 3.7 horas, no tempo em que 4978 pacientes positivaram na cultura padrão na média de tempo de 40.4 horas.

Cattoir et al (2010), de 250 culturas, foram 122 no grupo intervenção e 128 no grupo controle. A média de tempo para a identificação de MRSA foi: intervenção - 4 horas e desvio padrão de 5.66, e o controle em 27 horas e desvio padrão de 30.41.

Dave et al (2014), a prevalência de MRSA foi de 15/429 (3.5%). Os resultados da PCR estavam disponíveis dentro de quatro a seis horas, ou seja, média de 5 horas e desvio padrão de 1.41. Os resultados da cultura (8/429) estavam disponíveis apenas às 24 horas para os meios que não apresentavam crescimento e até 72 horas para os casos positivos de MRSA, tendo

média de 48 horas e desvio padrão de 33.94.

Emonet et al (2016), os resultados da PCR foram altamente concordantes (87/89) com a microbiologia padrão. O tempo mediano (horas) entre a coloração de Gram e o tratamento direcionado para *S. aureus* foi [5 horas (3 e 7) com desvio padrão de 2.83 vs. 25.5 horas (3.8 e 54) com desvio padrão de 35.5;  $p < 0.001$ ].

Danial et al (2011), de um total de 3340 swabs de 1204 pacientes, obteve-se uma média de 6.8 horas no grupo intervenção (n=146) para detecção de MRSA e 67 horas no grupo controle (n=128).

**Quadro 7 – Relação de sete estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional**

Estudos	Hombach et al (2010)	Patel et al (2011)	Wu et al (2017)	Cattoir et al (2010)	Dave et al (2014)	Emonet et al (2016)	Danial et al (2011)
Método							
Diagnóstico molecular	Variação de 2 a 7 horas.						
Diagnóstico convencional	Variação de 25.5 a 69.33 horas.						

Fonte: O autor, 2020

Roisin et al (2014), dos 2505 pacientes, 1233 positivaram no grupo da intervenção, tendo a mediana de 11 horas e o desvio padrão de 16.64 (2.47-26), e 1272 positivaram no grupo controle, com a mediana de 88 h e o desvio padrão de 73.91 (39.47-144).

Rojas et al (2013), MRSA ou VRE foram identificados em 29.9% (87/254) dos pacientes no grupo PCR e em 9.6% (167/254) no grupo controle (cultura). O tempo de retorno foi de 15 horas  $\pm$  9 no grupo PCR e 53 horas  $\pm$  23 no grupo controle.

Snyder, Munier e Johnson (2010), do total de 627 swabs, 64 positivaram para PCR, na média de tempo de 17.4 horas, e desvio padrão de 19.08 (4.12-31.1). Já na cultura padrão, foram 45 positivos, na média de 28.1 horas e desvio padrão de 25.24 (13.9-49.6).

Polisina et al (2011), dos 2262 estudos, foram obtidos 11 estudos sobre o PCR cuja a média de tempo foi 17.4 horas para detecção de MRSA e desvio padrão de 5.94 (13.2 – 21.6). Enquanto 11 estudos relataram sobre a cultura padrão obtendo a média de 62,7 horas e desvio padrão de 23,33 (46,2 – 79,2).

Francis et al (2010), de 696 swabs, no grupo intervenção (n=12) obteve-se a média de 24

horas para a identificação do MRSA e no controle (5) a média de 48 horas.

Seo et al (2011), de um total de 8815 swabs, no grupo intervenção, positivou 761 para VRE em 43.2 horas. No grupo controle foram 741 em 117.6 horas.

**Quadro 8 – Relação de seis estudos quanto ao desfecho fatores de tempo para a detecção de MRSA e VRE no diagnóstico molecular e convencional**

Estudos	Roisin et al (2014)	Rojas et al (2013)	Snyder, Munier e Johnson (2010)	Polisina et al (2011)	Francis et al (2010)	Seo et al (2011)
Método						
Diagnóstico molecular	Variação de 11 a 43.2 horas.					
Diagnóstico convencional	Variação de 28.1 a 117.6 horas.					

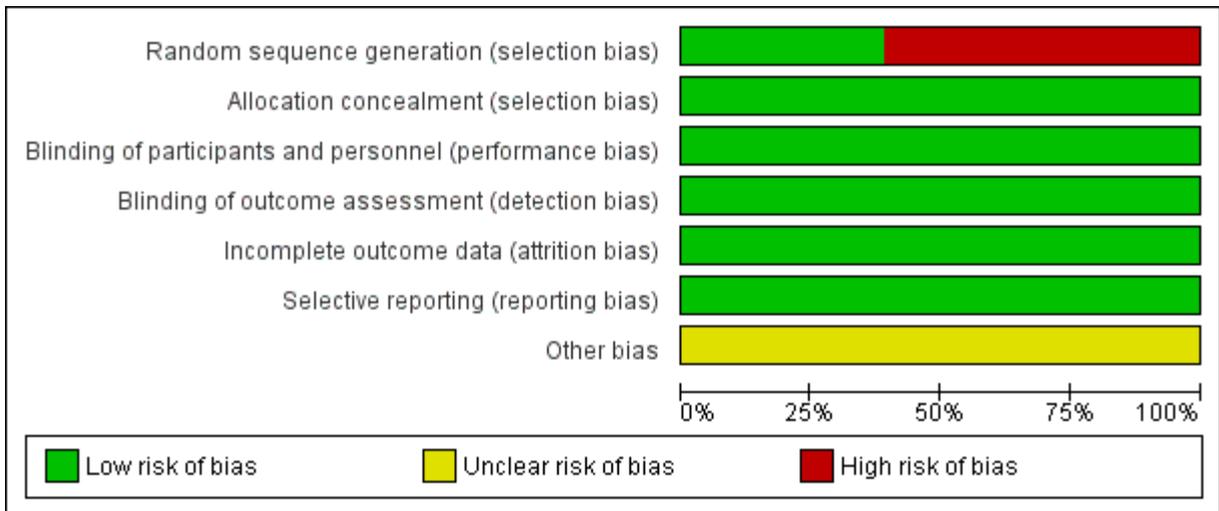
Fonte: O autor, 2020

A única revisão sistemática incluída nesse estudo é de Polisina et al (2011). Para fazer a análise individual da qualidade metodológica foi utilizado a ferramenta *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) 2, devido a sua atualização (Shea et al., 2017). Essa ferramenta ajuda aos tomadores de decisão na identificação de revisões sistemáticas de alta qualidade, inclusive aquelas baseadas em estudos não randomizados de intervenções de saúde. Pelo AMSTAR 2, a revisão sistemática recebeu um score de 12/16.

Quanto a avaliação do risco de viés em revisão sistemática utilizamos a ferramenta ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*), para avaliar o estudo de Polisina et al (2011). Ela está estruturada em três fases: 1) avaliação da relevância (opcional); 2) identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão; e 3) avaliação do risco de viés geral (Brasil, 2017). Pelo ROBIS, a revisão sistemática recebeu um risco de viés baixo.

Para avaliar a qualidade da evidência dos demais estudos utilizamos o sistema GRADE. O primeiro ponto a analisar é o delineamento. Ou seja, evidências provenientes de estudos randomizados são consideradas como de alta qualidade, e aquelas provenientes de estudos observacionais são consideradas de baixa qualidade. Conforme ilustra as Figuras 4 e 5, obtivemos o nível moderado. Isto é, há confiança moderada no efeito estimado, pois temos ensaios clínicos com limitações leves o qual implica que trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo até mudá-lo.

**Figura 4 - Sumário do risco de viés para o conjunto da evidência considerando o desfecho fatores de tempo**



Fonte: O autor com auxílio do software RevMan® 5.3.

**Figura 5 - Gráfico do risco de viés para o conjunto da evidência considerando o desfecho fatores de tempo**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CATTOIR et al, 2011	+	+	+	+	+	+	?
DANIAL et al, 2011	+	+	+	+	+	+	?
DAVE et al, 2014	+	+	+	+	+	+	?
DURMAZ et al, 2016	+	+	+	+	+	+	?
EMONET et al, 2016	+	+	+	+	+	+	?
FRANCIS et al, 2010	+	+	+	+	+	+	?
HOMBACH et al, 2010	+	+	+	+	+	+	?
PARCELL e PHILLIPS, 2014	+	+	+	+	+	+	?
PATEL et al, 2011	+	+	+	+	+	+	?
PETERSON et al, 2010	+	+	+	+	+	+	?
POLISENA et al, 2011	+	+	+	+	+	+	?
ROISIN et al, 2014	+	+	+	+	+	+	?
ROJAS et al, 2013	+	+	+	+	+	+	?
SEO et al, 2011	+	+	+	+	+	+	?
SNYDER, MUNIER e JOHNSON, 2010	+	+	+	+	+	+	?
VALLE et al, 2009	+	+	+	+	+	+	?
VALOUR et al, 2014	+	+	+	+	+	+	?
WU et al, 2017	+	+	+	+	+	+	?

Fonte: O autor com auxílio do software RevMan 5.3.

O segundo ponto é a força de recomendação. Ela expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens (Brasil, 2014b). Em nosso estudo pode ser classificada como forte e a favor a conduta proposta. Pois conforme o manual do ministério da saúde, nesse ponto: força de recomendação, analisamos que, para os gestores, o uso do diagnóstico molecular, pode-se dizer que deve ser

adotada como política de saúde nas unidades hospitalares, especificamente na UTI. Para os pacientes, a maioria dos indivíduos desejaria que o mesmo fosse utilizado. E para os profissionais de saúde, a maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.

O ensaio clínico controlado e randomizado de Wu et al (2017) foi o estudo mais recente e com o maior número de participantes que obteve de 10 017 pacientes, 5039 pacientes positivaram no diagnóstico molecular para MRSA na média de 3.7 horas. Enquanto 4978 pacientes positivaram na cultura padrão na média de tempo de 40.4 horas. Ou seja, o diagnóstico molecular foi efetivo.

O terceiro ponto é a importância relativa dos desfechos em uma escala de 1 a 9 (Brasil, 2014), o qual nosso estudo é avaliado como importante, mas não crítico, para a tomada de decisão, tendo a pontuação 5 de 9.

O quarto ponto são as limitações metodológicas que indicam uma maior propensão a vieses, diminuindo assim a confiança na estimativa de efeito (Brasil, 2014). De acordo com as Figuras 4 e 5, a fragilidade nos estudos encontrados e selecionados foi a ausência de sigilo da alocação, pois apenas 7 estudos de 18 foram preservados à randomização.

O quinto ponto é a inconsistência (heterogeneidade). Em outras palavras, o julgamento da inconsistência é baseado na sobreposição dos intervalos de confiança, na similaridade das estimativas de efeito, e em critérios estatísticos, como o  $I^2$  (Brasil, 2014). Em nosso estudo foi elevado. Mas isso não inviabilizou a realização da meta-análise, uma vez que consideramos que os estudos são comparáveis, em que pese a heterogeneidade entre eles.

O ensaio clínico randomizado de Valour et al (2014), teve o menor  $n$ , o menor tempo no grupo intervenção e o maior tempo no grupo controle, pois no uso do GeneXpert PCR ( $n=9$ ) obteve o resultado do diagnóstico em 58 minutos, e a cultura padrão em agar cromogênico ( $n=9$ ) em 14 dias. Ou seja, percebe-se um resultado extremista entre a intervenção e o controle.

O sexto ponto é a evidência indireta, isto é, segundo Brasil (2014) a qualidade da evidência é diminuída em situações nas quais não há comparações diretas entre as intervenções (head-to-head). No entanto, em nosso estudo a evidência obtida foi direta ao responder à questão de pesquisa (PICO).

Portanto, é possível constatar que a população dos estudos é bastante heterogênea, com idades variando entre 0 e 101 anos, internados em diferentes unidades hospitalares e retratavam experiências em diferentes países.

## 4.2- Síntese quantitativa

A meta-análise é uma análise estatística que reúne as medidas de associação de dois ou mais estudos independentes para obter uma única medida de associação. O tamanho da amostra e o número de eventos são os determinantes dos pesos dos estudos na meta-análise. A relação entre peso e tamanho de amostra é complexa e vai depender do método estatístico escolhido para realizá-la (BRASIL, 2014).

Nesse estudo, optamos pelo método do inverso da variância por combinar dados contínuos, ou seja, se assume que a variância é inversamente proporcional a importância do estudo, logo, quanto menor a variância, mais peso será atribuído a este estudo (Brasil, 2012).

Além disso, utilizamos o modelo de efeito randômico ao invés do modelo de efeito fixo, pois neste estudo não há um único valor que estima a medida sumária, ou seja, pressupomos que a magnitude do tamanho do efeito para o desfecho fatores de tempo, não são os mesmos em todos os estudos incluídos nesta meta-análise. Assume-se que esta distribuição de valores é uma distribuição normal (BRASIL, 2014).

É importante avaliar a existência da heterogeneidade, pois os estudos podem ser heterogêneos em relação às suas características metodológicas e estarem mais ou menos suscetíveis a vieses. Assim, um teste estatístico de maior amplitude é o teste de inconsistência de Higgins ou  $I^2$ . Ele permite analisar as possíveis fontes de heterogeneidade clínica e metodológica, interpretando: o a 25% - heterogeneidade pode não ser significativa; 25 – 50 % - moderada a heterogeneidade e >50% heterogeneidade alta (BRASIL, 2014).

Caso exista heterogeneidade entre os estudos, o método de efeitos randômicos proverá uma estimativa de efeito com menor precisão (isto é, com intervalo de confiança mais largo), sendo uma abordagem mais conservadora e indicada nestes casos.

Consideramos a heterogeneidade estatística (diferenças nos resultados) devido a eventual variação entre os resultados dos estudos, o que pode ser causado pela heterogeneidade clínica e metodológica ou pelo acaso. A heterogeneidade clínica (diferenças entre as características dos estudos, por exemplo: os participantes, intervenções ou resultados) que, na prática representa, é a diferença real entre os estudos devido às suas características, como os critérios de inclusão e exclusão e a população que, nos estudos incluídos, apresentaram diferenças que precisavam ser consideradas; e a heterogeneidade metodológica (diferenças nos desenhos dos estudos incluídos) devido a variações relacionadas com a aleatorização, sigilo da alocação, cegamento, perdas/exclusões, uma vez que há quatro estudos incluídos na meta-

análise não randomizados.

Para a realização da meta-análise e plotagem dos gráficos *Forest Plot* e *Funnel Plot*, foi utilizado Software livre da Colaboração Cochrane Library Review Manager® versão 5.3.

#### 4.2.1- Fatores de tempo

O *Forest Plot* apresentado na figura 6, mostra a medida sumária ou meta-analítica (losango) do inverso da variância (IV) para o desfecho fatores de tempo para o uso do PCR, em comparação com a cultura padrão em agar Cromogênico (diferença entre as médias, IV -36.62, IC 95%, -55.82, -17.41).

O losango, que representa a média meta-analítica, está a favor da intervenção. Os resultados da meta-análise nos permitem estimar uma redução do tempo no diagnóstico para MRSA e VRE de -36.62 horas, na comparação do PCR com a cultura padrão.

O *p* valor é 0.00001, sendo assim, significativamente estatístico. Ou seja, ratifica o enunciado anterior que o diagnóstico molecular (PCR) é efetivo em comparação ao diagnóstico convencional para o desfecho analisado (cultura padrão com agar cromogênico).

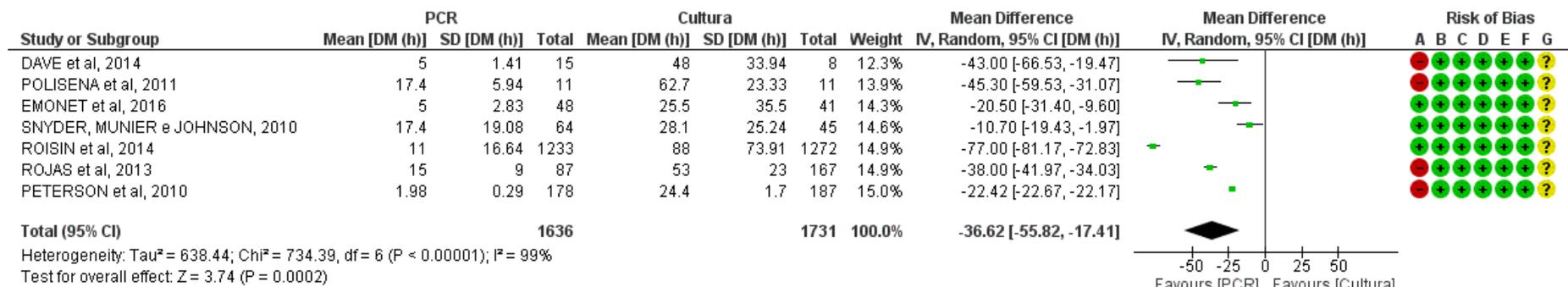
Analisando o  $I^2=99\%$ , percebe-se uma alta heterogeneidade que pode ser explicada pela variabilidade dos delineamentos dos estudos que analisaram o desfecho, sobretudo no que se refere à randomização.

Destaco o ensaio clínico randomizado por Snyder, Munier e Johnson (2010) obteve a menor diferença entre as médias, no método inverso da variância, -10.70 horas [-19.43, -1.97]. O resultado desse estudo foi que do total de 627 swabs, 64 positivou para PCR, na média de tempo de 17.4 horas, e desvio padrão de 19.08 (4.12-31.1). Já, na cultura padrão, foram 45 positivos, na média de 28.1 horas e desvio padrão de 25.24 (13.9-49.6).

E o ensaio clínico controlado e randomizado por Roisin et al (2014) teve a maior diferença entre as médias -77.00 [-81.17, -72.83]. Esse estudo é o que teve maior *n* com 2505 pacientes, 1233 positivaram no grupo da intervenção, tendo a mediana de 11 horas e o desvio padrão de 16.64 (2.47-26). E 1272 positivaram no grupo controle, com a mediana de 88 h e o desvio padrão de 73.91 (39.47-144).

Logo, com tais estudos citados, nos ajuda a entender o porquê dessa alta heterogeneidade nesta meta-análise e do cuidado em apresentá-la.

**Figura 6- Forest Plot da meta-análise do inverso da variância do diagnóstico molecular (PCR) versus o diagnóstico convencional (cultura agar cromogênico)**



#### Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Fonte: O autor com auxílio do software RevMan<sup>®</sup> 5.3.

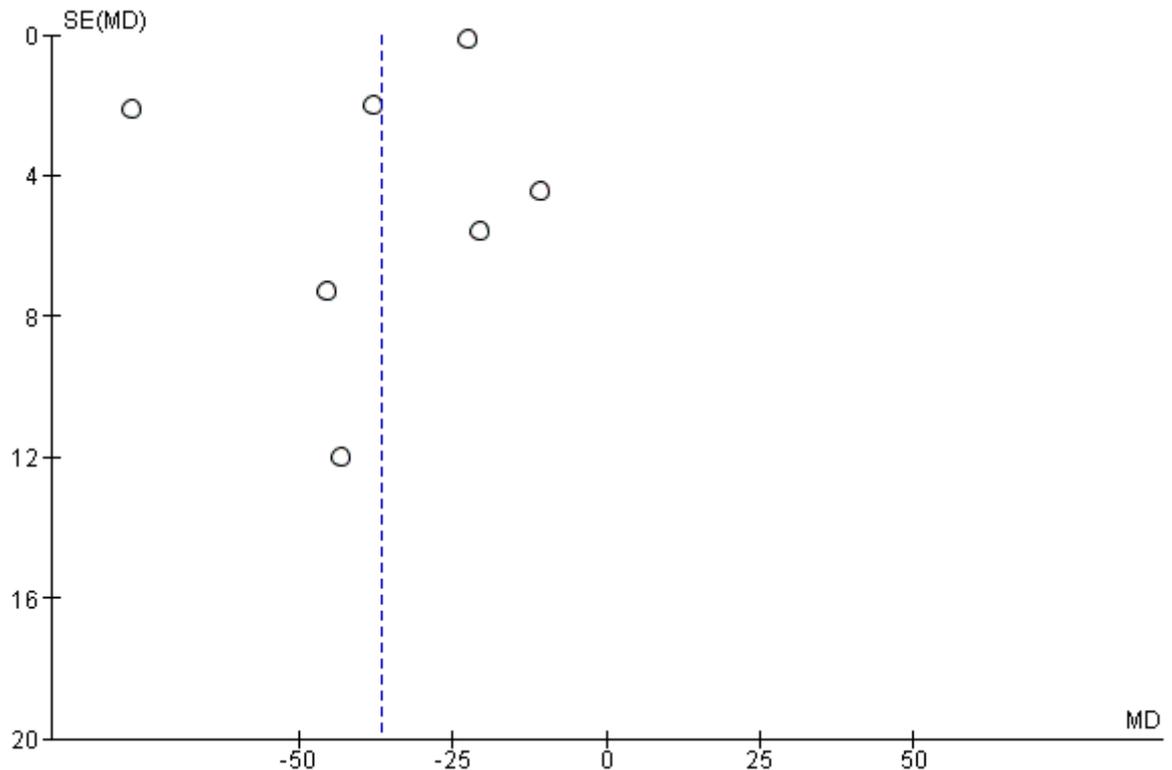
Os resultados dos estudos selecionados nessa revisão, para o desfecho Fatores de tempo, foram plotados em um gráfico *Funnel Plot* – gráfico de funil (Figura 7), para avaliar o risco de viés de publicação.

Isso porque o nome do mesmo vem do fato que a precisão da estimativa do efeito aumenta à medida que o tamanho da amostra aumenta. Além disso, na escala horizontal apresenta a medida de efeito e na escala vertical demonstra alguma medida que reflete o tamanho de amostra ou precisão dos estudos individuais. Assim, na ausência de viés de publicação, os estudos estarão dispersos em formato de funil invertido no gráfico (Brasil, 2012). Mas se na base do funil tivermos ausências de pontos (que ilustra os estudos), principalmente do lado direito da figura, sugere-se

que os estudos de resultados negativos (sem diferença entre os tratamentos ou a favor do controle) não foram publicados. Exemplificando, estudos com resultados negativos são publicados com menos frequência e muitas das vezes nem o são; e têm menos probabilidade de serem publicados em revistas indexadas ou terem menor probabilidade de serem publicados em língua inglesa.

O *Funnel Plot*, por não ter o aspecto de um gráfico de funil, sugere que possa haver risco de viés de publicação que precisa ser considerado. Cabe destacar que estudos menos precisos, com amostras de tamanho pequeno, encontram-se na parte inferior do funil. Enquanto, os estudos com maior precisão, em geral, em menor número e mais próximos do valor real, estão concentrados na parte mais estreita do funil. No entanto, o poder deste método para detectar viés é baixo quando existem poucos estudos incluídos na meta-análise, como é o nosso estudo. Por esse motivo, o *Handbook* da Cochrane recomenda que não seja aplicado nenhum teste em revisões com menos de 10 estudos (Brasil, 2012). Logo, nós o apresentamos de forma ilustrativa.

**Figura 7 - *Funnel Plot* do risco de viés de publicação dos estudos incluídos na meta-análise**



Fonte: O autor com auxílio do software RevMan® 5.3.

## 5.0 – DISCUSSÃO

Os dezoito estudos obtidos na síntese qualitativa a partir do Prisma Flow, conforme o desfecho fatores de tempo, mostram uma alta inconsistência, tanto no diagnóstico molecular (58 min a 43,2 h) quanto no diagnóstico convencional (24,4 h a 336 h) para a detecção de MRSA e VRE.

Contudo, por meio do sistema GRADE temos: o delineamento no nível moderado, a força de recomendação é forte e a favor da conduta proposta; e a importância relativa ao desfecho fatores de tempo é importante, mas não crítico para tomada de decisão.

Destes dezoito estudos, sete foram para a meta-análise, obtendo uma média meta-analítica de -36,62 horas, a favor da intervenção, com o p valor de 0,00001. Assim, o diagnóstico molecular é efetivo quando comparado ao diagnóstico convencional para detecção de MRSA e VRE.

Ou seja, por meio desse achado, demonstra que, ao utilizar o diagnóstico molecular houve uma redução no tempo para a identificação do micro-organismo, aproximadamente um dia e meio, o qual favorece ao tratamento efetivo, impactando na diminuição e minimização das infecções hospitalares e das multirresistências. Porque utilizando esse método na rotina em unidades de terapia intensiva, por exemplo, iria contribuir na cura, na redução de mortalidade por sepse, além das reduções já citadas anteriormente.

No entanto, nós obtivemos o  $I^2=99\%$ , dizendo que há alta heterogeneidade e que infelizmente não se pode confiar em tal resultado. Justifica-se por termos estudos com participantes e métodos muito diferentes. Além disso, cabe sugerir viés de publicação que também interfere no resultado obtido.

Destacamos que, a seleção dos estudos e a avaliação da qualidade correspondente na revisão sistemática atual foram conduzidas de forma independente por quatro revisores para reduzir o risco de viés. Apenas sete estudos de dezoito eram de alta qualidade. Por exemplo, o risco de confusão foi maior entre os estudos que medem a efetividade clínica da triagem usando PCR sem randomização, entre os estudos que não descreveram fatores de confusão potenciais ou se foram investigados e entre os estudos que falharam para informar se os pacientes que foram perdidos no acompanhamento foram levados em consideração.

Nossa revisão sistemática fornece evidências insuficientes sobre a efetividade do diagnóstico molecular para detecção de MRSA e VRE em pacientes hospitalizados de acordo com o número e a qualidade dos estudos identificados na literatura. As populações de alto risco foram estudadas e houve dois estudos selecionados que incluíram a população neonatal e

pediátrica. Uma questão importante diz respeito ao teste de rastreamento com melhor custo-benefício para MRSA e VRE em pacientes hospitalizados. Embora esta revisão não tenha examinado essa questão, os autores avaliarão a relação custo-eficácia dos testes de PCR em comparação com o ágar cromogênico em um ambiente hospitalar em um estudo separado.

Os pontos fortes desse estudo foram: elaboração de uma estratégia de busca sensível; a equipe qualificada e treinada para realizar a revisão, com o auxílio do sistema Rayyan QCRI; e a importância desse estudo tanto para a prática clínica como para a avaliação das tecnologias em saúde.

Como limitações, temos que, os estudos incluídos foram de moderada qualidade, levando à alta heterogeneidade, não cabendo explorar a meta-análise por análise de subgrupos. A estratégia de busca na revisão sistemática não contemplou, por conta de limitações de acesso na UNIRIO no ano de 2019, por não serem gratuitas as bases de dados ou portais específicos voltados para as inovações tecnológicas na área de saúde, como o *ECRI Institute* e o *EMBASE*, o que poderia ter ampliado ainda mais o resultado da busca. O fato de ter sido incluídos apenas estudos internacionais e nenhum estudo nacional, do ponto de vista das avaliações de efetividade, também pode comprometer o poder de extrapolação dos resultados da meta-análise. No que tange à validade interna, à aplicação do Sistema GRADE, tendo em vista que, no nosso entendimento, embora possa ser a melhor ferramenta para esse propósito, existe ainda um pouco de subjetividade no julgamento dos estudos. Fora isso, infelizmente o protocolo dessa pesquisa não foi aprovado no PROSPERO.

Portanto, com o p valor de 0.00001, obtido na meta-análise, foi estatisticamente significativo, logo a interpretação seria que, o diagnóstico molecular é efetivo comparado ao diagnóstico convencional para detecção de MRSA e VRE. No entanto, a escala de Oxford e o sistema GRADE, mostram a qualidade da evidência nível 2 e moderado, respectivamente; somando com a alta heterogeneidade, conclui-se que não existem evidências robustas que sustentem a recomendação desta tecnologia em unidade hospitalar. Sugere-se, novos ensaios clínicos randomizados maiores ou de melhor qualidade metodológica, para responder com melhor precisão à questão de pesquisa.

## 6.0 - CONCLUSÃO

Na tentativa de alcançar maior eficiência dos serviços e dos cuidados em saúde, e maior efetividade na detecção do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e o Enterococos resistente à vancomicina, os estudos de avaliação de tecnologias no Brasil ainda são muito incipiente, quando comparados com os países desenvolvidos que há muito tempo já utilizam os resultados de estudos de avaliação de tecnologias para melhorar a assistência em saúde e a qualidade dos serviços prestados pelos gestores e profissionais de saúde.

Este estudo vem ao encontro da necessidade e da importância de se buscar minimizar o teor da resistência antimicrobiana através de um diagnóstico efetivo para favorecer um tratamento direcionado durante a assistência em saúde.

Assim o objetivo foi alcançado, pois através dos estudos obtidos analisou-se a efetividade do diagnóstico molecular comparado ao diagnóstico convencional para a detecção de MRSA e VRE.

No entanto, o resultado desta revisão, considerando a qualidade geral da evidência dos estudos incluídos, não nos permitiu afirmar que o diagnóstico molecular é efetivo em comparação ao diagnóstico convencional na detecção de MRSA e VRE, mesmo tendo um p valor estatisticamente significativo ( $p=0.00001$ ), por conta da alta heterogeneidade.

Dessa forma, cabe novos estudos primários com maior rigor metodológico abordando a efetividade de ambos diagnósticos favorecendo um efetivo tratamento e impactando na redução das multirresistências, para que novas revisões sistemáticas possam ser realizadas e novas evidências sumarizadas.

Essa temática impacta na conduta dos profissionais, e cabe ao enfermeiro favorecer a conscientização dos devidos cuidados em saúde, na tentativa de contribuir na diminuição das infecções hospitalares.

Isso também vem ao encontro com a nova cultura de segurança, por meio de creditações hospitalares, novos protocolos atualizados, novos manuais que versem com o novo cenário mundial que vivemos hoje, por conta da pandemia.

Diante disso, cabe ser desenvolvido um estudo de impacto orçamentário e avaliações econômicas completas para se buscar entender melhor por meio de uma análise de custo-efetividade dos dois tipos de diagnósticos a fim de reduzir as incertezas obtidas nos resultados desse estudo para o tomador de decisão optar pela incorporação ou não desta tecnologia em qualquer que seja a unidade hospitalar.

Portanto, por meio desta dissertação, nós acreditamos que cabe o desenvolvimento de

novas pesquisas nessa vertente, para contribuir na avaliação das tecnologias em saúde no cenário brasileiro; e para o fortalecimento do grupo de pesquisa do Laboratório de Avaliação Econômica e de Tecnologias em Saúde (LAETS) da UNIRIO, sendo necessário antes, o desenvolvimento de novos ensaios clínicos randomizados para responder à questão de pesquisa, com poder e tamanho de amostra adequados.

## 7.0 – REFERÊNCIAS

AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Red Book (2018). [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://ebooks.aappublications.org/content/9781610021470/9781610021470>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ADHIKARI, N. K. J. et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*, [s. l.], v. 375, p. 1339–46, 2010.

ANVISA. Antibióticos: uso indiscriminado deve ser controlado. Publicado: 13/11/2018 13:31. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/uso-indiscriminado-de-antibioticos-deve-ser-controlado/219201#:~:text=Mobiliza%C3%A7%C3%A3o-,Antibi%C3%B3ticos%3A%20uso%20indiscriminado%20deve%20ser%20controlado,de%20Uso%20Consciente%20de%20Antibi%C3%B3ticos.>](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/uso-indiscriminado-de-antibioticos-deve-ser-controlado/219201#:~:text=Mobiliza%C3%A7%C3%A3o-,Antibi%C3%B3ticos%3A%20uso%20indiscriminado%20deve%20ser%20controlado,de%20Uso%20Consciente%20de%20Antibi%C3%B3ticos.>)>. Acesso em: 4 set. 2020.

ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES Nº 01/2019. Orientações para a notificação nacional das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), Resistência Microbiana (RM) e monitoramento do consumo de antimicrobianos no ano de 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01-2019+GVIMS-GGTES-ANVISA/fe25a070-06fd-42ff-962f-e80758ebc4e1>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 02/2015. Orientações gerais para a implantação da Sub-rede. Análítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+02+de+2015+-+GVIMS-GGTES-ANVISA/a776443f-22f8-4d30-902c-54a4c417ee0f?version=1.1>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ANVISA. PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (2016-2020). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016-2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ASCOM/ANVISA. Controle de infecção hospitalar: balanço e reflexões. Publicado: 15/05/2019 11:09. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/control-de-infeccao-hospitalar-balanco-e-reflexoes/219201/pop\\_up?inheritRedirect=false](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/control-de-infeccao-hospitalar-balanco-e-reflexoes/219201/pop_up?inheritRedirect=false)>. Acesso em: 4 set. 2020.

BARROS, M. M. A. et al. O enfermeiro na prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde. *Universitas: Ciências da Saúde*, Brasília, v. 14, n. 1, p. 15-21, jan./jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3411>>. Acesso em: 4 set. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c->>

fccf9220c373>. Acesso em: 4 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.

CATTOIR, V. et al. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of *Staphylococcus aureus* and determination of methicillin resistance from positive blood cultures. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17, n. 3, mar. 2011. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03233.x>>. Acesso em: 4 set. 2020.

CHEN, W. et al. Effects of daily bathing with chlorhexidine and acquired infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*: a meta-

analysis. *Journal of thoracic disease*, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 518–24, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755671&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 4 set. 2020.

CHOE, H. et al. Rapid sensitive molecular diagnosis of pyogenic spinal infections using methicillin-resistant *Staphylococcus*-specific polymerase chain reaction and 16S ribosomal RNA gene-based universal polymerase chain reaction. *The Spine Journal*, v. 14, p. 255–262, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2013.10.044>>. Acesso em: 4 set. 2020.

COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, [s. l.], 2017.

DANIAL, J. et al. Real-time evaluation of an optimized real-time PCR assay versus Brilliance chromogenic MRSA agar for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens. *Journal of Medical Microbiology*, v. 60, p. 323–328, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1099/jmm.0.025288-0>>. Acesso em: 4 set. 2020.

DAVE, J. et al. A selected screening programme was less effective in the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in an orthopaedic unit. *International Orthopaedics (SICOT)*, v. 38, p. 163–167, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00264-013-2079-y>>. Acesso em: 4 set. 2020.

DURMAZ, G.; SANCI, O.; OZ, Y.; GUVEN, K.; KIREMITCI, A.; AKSIT, F. Methicillin-resistant *S. aureus* colonization in intensive care unit patients: Early identification and molecular typing. *J Infect Dev Ctries*, v. 10, n. 5, p.465-471, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.6575>>. Acesso em: 4 set. 2020.

DUTRA, G. G. D. et al. Controle da infecção hospitalar: função do enfermeiro. *J. res.: fundam. Care. Online* v. 1, n. 7, p. 2159-2168, jan. /mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2015.v7i1.2159-2168>>. Acesso em: 4 set. 2020.

EDMISTON, C. E. et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *SURGICAL INFECTIONS*. v. 17, n. 2, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1089/sur.2015.257>>. Acesso em: 4 set. 2020.

EMONET, S. et al. Rapid molecular determination of methicillin resistance in staphylococcal bacteraemia improves early targeted antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 22, p. 946.e9 - 946.e15, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.022>>. Acesso em: 4 set. 2020.

FEDERICI GOMES, M.; LACERDA MORAES, V.; HELDER CÂMARA BELO HORIZONTE, D. The infection control program regarding health care in hospital environments and the duty of surveillance of the Brazilian Health Regulatory Agency Escola superior. [s. l.], v. 183, p. 43–61, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v18i3p43-61>>. Acesso em: 4 set. 2020.

FRANCIS, S. T. et al. Detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) colonization in newborn infants using real-time polymerase chain reaction (PCR). *Acta Paediatrica* v. 99, n. 11, p.1691-4 · nov. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1651->

2227.2010.01899.x>. Acesso em: 4 set. 2020.

FRENCH, G. L. Methods for screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 15, s. 7, dez. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03092.x>>. Acesso em: 4 set. 2020.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 4 set. 2020.

GENTILE, A. et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, [s. l.], v. 116, n. 1, p. e47–e53, 2018. Disponível em: <<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n1a16.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2020.

HOMBACH, M. et al. Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Specimens from Various Body Sites: Performance Characteristics of the BD GeneOhm MRSA Assay, the Xpert MRSA Assay, and Broth-Enriched Culture in an Area with a Low Prevalence of MRSA Infections. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, v. 48, n. 11, p. 3882–3887, nov. 2010. Disponível: <<https://doi.org/10.1128/JCM.00670-10>>. Acesso em: 4 set. 2020.

IBRAHIM, O. M. A.; BILAL, N. E.; OSMAN, O. F.; MAGZOUN, M. A. Assessment of methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* detection methods: analytical comparative study. *Pan African Medical Journal*, v. 27, p. 281, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2017.27.281.9016>>. Acesso em: 4 set. 2020.

KASVI. PCR em Tempo Real (qPCR): Aplicação no diagnóstico de Doenças. 2017. Disponível em: <<https://kasvi.com.br/pcr-em-tempo-real-qpcr-diagnostico-doencas/>>. Acesso em: 4 set. 2020.

KEILA GUIMARÃES. Superbactérias avançam no Brasil e levam autoridades de saúde a correr contra o tempo - BBC News Brasil. 2017. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-40561948>>. Acesso em: 4 set. 2020.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C. de; ANDRADE, C. J. C. de. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 5, p. 1709-1722, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.17582017>>. Acesso em: 4 set. 2020.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, A. D. Six thinking hats technique for evaluation and strategic formulation in postgraduate medical teaching system. *PLoS Med*, v. 2, n. 2, p. 108–110, 2009.

NOSSA CAPA: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, p. I, out. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000500001>>. Acesso em: 4 set. 2020.

O'DRISCOLL, T.; CRANK, C. W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and drug resistance*, [s. l.], v. 8, p. 217–30, 2015. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244026>>. Acesso em: 4 set. 2020.

OPAS. Consultor da OPAS/OMS destaca importância de uso racional de antibióticos na Região das Américas. 18 de novembro de 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5548:consultor-da-opas-oms-destaca-importancia-de-uso-racional-de-antibioticos-na-regiao-das-americas&Itemid=838](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5548:consultor-da-opas-oms-destaca-importancia-de-uso-racional-de-antibioticos-na-regiao-das-americas&Itemid=838)>. Acesso em: 4 set. 2020.

OPAS/OMS Brasil - OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812)>. Acesso em: 4 set. 2020.

OTTO, M. Community-associated MRSA: What makes them special? *International Journal of Medical Microbiology*, [s. l.], v. 303, n. 6–7, p. 324–330, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422113000222>>. Acesso em: 4 set. 2020.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Levels of evidence [Internet] 2009. Disponível: <<https://www.cebm.net/2016/05/ocebml-levels-of-evidence/>>. Acesso em: 4 set. 2020.

OZBAK, H. A. A novel high-resolution melting analysis approach for rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *Annals of Saudi Medicine*, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 200–207, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848938>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PARCELL, B. J.; PHILLIPS, G. Use of Xpert MRSA PCR point-of-care testing beyond the laboratory. *Journal of Hospital Infection*, v. 87, p. 119e121, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2014.04.002>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PARK, C. S.-Y.; PARK, E.; OCAK, A. M. Comparative Effectiveness Research and Its Application to Nursing Education. *Journal of Learning and Teaching in Digital Age*, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 10–19, 2016.

PATEL, P. A. et al. Performance of the BD GeneOhm MRSA Achromopeptidase Assay for Real-Time PCR Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Nasal Specimens. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, v. 49, n. 6, p. 2266–2268, jun. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02431-10>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PERUGINI, M. R. E. et al. Enterococcus spp. resistentes à vancomicina: características clínicas e fatores de risco. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, [s. l.], v. 36, n. 1Supl, p. 291, 2015. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/19393>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PETERSON, L. R. et al. Performance of the cobas MRSA/SA Test for Simultaneous Detection of Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* From Nasal Swabs. *Am J Clin Pathol*, v. 148, p. 119-127, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqx040>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PETERSON, L. R. Multicenter Evaluation of the LightCycler Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Advanced Test as a Rapid Method for Detection of MRSA in Nasal Surveillance Swabs. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, v. 48, n. 5, p. 1661–1666, maio 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00003-10>>. Acesso em: 4 set. 2020.

POLISENA, J. et al. Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, v. 11, p. 336, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/336>>. Acesso em: 4 set. 2020.

PORZSOLT FRANZ, F. et al. Efficacy and effectiveness trials have different goals, use different tools, and generate different messages. *Pragmatic and Observational Research*, [s. l.], p. 47, 2015. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/efficacy-and-effectiveness-trials-have-different-goals-use-different-t-peer-reviewed-article-POR>>. Acesso em: 4 set. 2020.

QIAO, F. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization and infection in an intensive care unit of a university hospital in China. *Journal of International Medical Research*, [s. l.], p. 030006051877781, 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060518777812>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ROISIN, S. et al. Impact of Rapid Molecular Screening at Hospital Admission on Nosocomial Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Cluster Randomised Trial. *PLoS ONE*, v. 9, n. 5, p. e96310, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096310>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ROJAS, A.; POTIN, M.; CORIA, C.; ROMÁN, J. C.; GARCÍA, P. Impacto de una técnica automatizada rápida en la identificación de SAMR/ERV en pacientes trasladados desde otros centros hospitalarios. *Rev Chilena Infectol*, v. 30, n. 6, p. 622-625, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182013000600008](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000600008)>. Acesso em: 4 set. 2020.

SANTANA, R da S et al. Atribuição do enfermeiro na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar: Revisão Integrativa. *Rev. Pre. Infec e Saúde.*; v. 1; n.2, p. 67-75, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.26694/repis.v1i3.4338>>. Acesso em: 4 set. 2020.

SCHWARZE, M. L. Success in Academic Surgery: *Health Services Research*. [s. l.], p. 217–227, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4718-3>>. Acesso em: 4 set. 2020.

SEO, J. Y. et al. Evaluation of PCR-based screening for vancomycin-resistant enterococci compared with a chromogenic agar-based culture method. *Journal of Medical Microbiology*, v. 60, p. 945–949, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.029777-0>>. Acesso em: 4 set. 2020.

SEVERO, E. AÇÕES DE ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES HOSPITALARES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. Publicado em: 15 de março de 2016. Disponível em: <<https://www.ccih.med.br/acoes-de-enfermagem-na-prevencao-de-infecoes-hospitalares-uma-revisao-integrativa-da-literatura/>>. Acesso em: 4 set. 2020.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. v. 21; n. 358, p. j4008, set. 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>>. Acesso em: 4 set. 2020.

SILVA, A. E. P. DA. INCIDÊNCIA DE Staphylococcus MULTIRRESISTENTES A Incidência de Staphylococcus multirresistentes a antimicrobianos nas mãos dos profissionais de Unidade Básica de Saúde. [s. l.], 2017. Disponível em: < [https://universidadebrasil.edu.br/portal/\\_biblioteca/uploads/20200313201229.pdf](https://universidadebrasil.edu.br/portal/_biblioteca/uploads/20200313201229.pdf)>. Acesso em: 4 set. 2020.

SNYDER, J. W.; MUNIER, G. K.; JOHNSON, C. L. Comparison of the BD GeneOhm Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) PCR Assay to Culture by Use of BBL CHROMagar MRSA for Detection of MRSA in Nasal Surveillance Cultures from Intensive Care Unit Patients. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, v. 48, n. 4, p. 1305–1309, abr. 2010. Disponível em: <doi:10.1128/JCM.01326-09>. Acesso em: 4 set. 2020.

VALLE, C. D. et al. Control of MRSA infection and colonisation in an intensive care unit by GeneOhm MRSA assay and culture methods. *BMC Infectious Diseases*, v. 9, p. 137, 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/137>>. Acesso em: 4 set. 2020.

VALOUR, F. et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus and methicillin resistance in bone and joint infection samples: evaluation of the GeneXpert MRSA/SA SSTI assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 78, p. 313–315, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.026>>. Acesso em: 4 set. 2020.

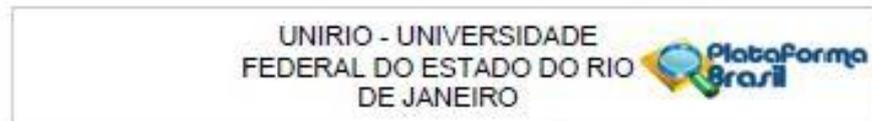
WIN, M. et al. Evaluation of universal methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening using nasal polymerase chain reaction compared with nasal, axilla, and groin and throat and perianal cultures in a hospital setting. *Infection control and hospital epidemiology*, v. 34, n. 12, p. 1335-7, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1086/673989>>. Acesso em: 4 set. 2020..

WU, P. J. et al. Point-of-care universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a cluster-randomized cross-over trial. *Journal of Hospital Infection*, v. 95, p. 245e252, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.017>>. Acesso em: 4 set. 2020.

ZBOROMYRSKA, Y. et al. Rapid diagnosis of staphylococcal catheter-related bacteraemia in direct blood samples by real-time PCR. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1– 11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161684>>. Acesso em: 4 set. 2020.

## 8.0 – ANEXO

### 8.1 - ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFETIVIDADE DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR COMPARADO AO DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL PARA DETECÇÃO RÁPIDA DE CEPAS RESISTENTES DE ENTEROCOCCOS RESISTENTES À VANCOMICINA (VRE) E ESTAFILOCOCCOS AUREOS RESISTENTE À METICILINA (MRSA): REVISÃO SISTEMÁTICA E META-

**Pesquisador:** VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 04954918.3.0000.5285

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.168.632

##### Apresentação do Projeto:

A resistência bacteriana constitui um grave problema de saúde pública na atualidade, e tem sido associada ao aumento da morbidade e letalidade nas instituições de cuidados à saúde e ao aumento dos custos hospitalares. Objetivo: Realizar uma análise de efetividade do diagnóstico molecular para Detecção Rápida de Cepas Resistentes de Enterococos Resistentes à Vancomicina (VRE) e Estafilococos Aureos Resistentes à Meticilina (MRSA). Método: Estudo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) delineado como uma revisão sistemática e meta-análise, a fim de sintetizar as evidências disponíveis e a comparação da magnitude do efeito das duas tecnologias, em termos de efetividade do diagnóstico molecular e do diagnóstico convencional para MRSA e VRE. Serão incluídos: estudos em língua portuguesa, espanhola e inglesa do tipo: estudos clínicos, estudos comparativos, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo pacientes de ambos os sexos sem limite de idade, internados em unidade hospitalar, disponíveis em texto completo e publicados nos últimos 10 anos. As informações serão recuperadas no Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), MEDLINE via portal PubMed; Portal de Periódicos da Capes, Cochrane Library, Google Scholar e TRIP DATABASE, de dezembro de 2018 a março de 2019.

Endereço: Av. Pasteur, 296  
 Bairro: Urca CEP: 22.290-240  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2542-7706 E-mail: cep.unirio09@gmail.com

## 8.1 - ANEXO I: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (continuação)

UNIRIO - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESTADO DO RIO  
DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 3.190.632

### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desta revisão é realizar uma análise de efetividade do diagnóstico molecular para Detecção Rápida de Cepas Resistentes de Enterococos Resistentes a Vancomicina (VRE) e Estafilococos Aureos Resistente a Metilicina (MRSA).

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente estudo não necessita de apreciação ética em pesquisa conforme a Resolução 510/16

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo não necessita de apreciação ética em pesquisa conforme a Resolução 510/16

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente estudo não necessita de apreciação ética em pesquisa conforme a Resolução 510/16

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1276242.pdf	14/12/2018 14:21:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	14/12/2018 14:21:02	VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ	Aceito
Folha de Rosto	assinada.pdf	14/12/2018 14:18:27	VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	14/12/2018 10:55:32	VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA.pdf	14/12/2018 10:52:48	VANESSA OLIVEIRA OSSOLA DA CRUZ	Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Pasteur, 206  
 Bairro: Urca CEP: 22.290-240  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2542-7706 E-mail: cep.unirio06@gmail.com

## 8.2 - ANEXO II: RETORNO DO PROSPERO

RESPOSTA AO PROSPERO Registration message [119749] 14-01-2020

Vanessa Oliveira Ossola da Cruz <vanessa.ossola.cruz@gmail.com> 14 de janeiro de 2020  
12:32

Para: Vanessa Ossola <vanessa.ossola.cruz@gmail.com>

Dear PROSPERO Administrator,

In clarification of the e-mail received, thank you for the return. Given the date presented is justified because it is a work of completion of the Master and considering a deadline to complete the study. In addition, Prospero's turnaround time interferes with the timeframe for upgrades. I needed to continue the development of the review which is why this confusion or understanding that the review has already been completed. But in fact it was not, the problem is only this difference between the deadlines that I have to complete the master's dissertation and the deadlines that Prospero gives for the registration of the review.

Yours sincerely,

Em ter., 14 de jan. de 2020 às 07:03, CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk> escreveu:

Dear Mrs Cruz,

Thank you for submitting details of your systematic review "Effectiveness of molecular diagnostics compared to conventional diagnosis for rapid detection of resistant strains of vancomycin resistant enterococci (VRE) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register.

We need clarification on the actual dates and progress of your review. In the 3 submissions so far, this has been confusing. Your first submission on 9th April 2019 stated start date of 13th November 2018 but indicated that the review had not yet started! Your second submission on 19th June 2019 stated start date of 18th June, but your entry in the search field still showed it had been conducted before June. In your third submission on 29th August, you confirm start date of 18th June and end date of 30th November but seem to suggest that all stages are complete?

The aim of the register is to capture information at the design stage of a review. PROSPERO is a prospective register and does not accept submissions from reviews that have been completed or are close to completion, if your review is too advanced for registration,

please withdraw your application. We accept information in good faith and rely upon the integrity of researchers to ensure the validity of all the data presented in PROSPERO records. Action will be taken if inaccuracies in data, particularly stage of review and anticipated completion date, are identified at any time.

The record has been referred to you. Please could you login to your PROSPERO account, make the appropriate amendments (include na explanation in field #39) and SUBMIT it for assessment. You will not be able to change the tick boxes in field #5 as these are automatically filled using the answers to the questions before the form - if you wish to make a change, please inform us in the text box under field #5. This is the last time this record will be referred - if it is not correct on the next submission, it will be rejected.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator

Centre for Reviews and Dissemination

University of York

CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk> 21 de julho de 2020 11:52

Responder a: CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

Para: "vanessa.ossola.cruz@gmail.com" <vanessa.ossola.cruz@gmail.com>

Dear Mrs Cruz,

Thank you for submitting details of your systematic review "Effectiveness of molecular diagnostics compared to conventional diagnosis for rapid detection of resistant strains of vancomycin resistant enterococci (VRE) and methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We regret you have not provided a sufficient level of detail to enable registration. Information about the level of detail for each required field in the register can be found in the guidance available on the PROSPERO website. Once rejected the record cannot be further amended and access to the record is not possible without contacting us by email at [crd-register@york.ac.uk](mailto:crd-register@york.ac.uk)

Yours sincerely,

Georgina MacKenzie

PROSPERO Administrator