

Beatriz Cibrão Amaral da Costa

Relação entre a colonização por MRSA e IACS

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2023

Beatriz Cibrão Amaral da Costa

Relação entre a colonização por MRSA e IACS

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2023

Beatriz Cibrão Amaral da Costa

Relação entre a colonização por MRSA e IACS

Trabalho apresentado à Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção da Licenciatura
em Análises Clínicas e Saúde Pública.

Beatriz Cibrão Amaral da Costa.

RESUMO

Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) é considerada uma bactéria multirresistente, responsável por várias infecções representando assim um problema de saúde pública. Embora, inicialmente estas bactérias tenham sido identificadas principalmente em pacientes internados em hospitais, nos últimos anos apareceram novas estirpes de MRSA associadas a infecções graves na comunidade. Estas estirpes estão correlacionadas com potentes fatores de virulência e resistência aos antibióticos. A colonização por MRSA contribui para o desenvolvimento de infecções causadas por esta bactéria, visto a existência do microrganismo de forma permanente ou intermitente na microflora humana agrava o risco de contrair infecção e os sintomas causados por esta. A descolonização e os protocolos de controlo da infecção têm de ser implementados para reduzir o desenvolvimento de resistências e ajudar na erradicação da bactéria nos hospitais e na comunidade. Em síntese, para controlar e tratar as infecções causadas por esta bactéria é essencial o desenvolvimento de novos antibióticos e novas técnicas de combate à infecção.

Os objetivos desta revisão bibliográfica foram caracterizar *S. aureus* e MRSA, entender a relação entre a colonização por MRSA e IACS, compreender os métodos de deteção laboratorial e os métodos que têm sido utilizados para prevenir e tratar as infecções causadas por este microrganismo.

Palavras-chave: IACS, MRSA, *Staphylococcus aureus*, infecções estafilocócias

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are considered multidrug-resistant bacteria, responsible for several infections, thus representing a public health problem. Although initially these bacteria were mainly identified in patients admitted to hospitals, in recent years new strains of MRSA have appeared, associated with serious infections in the community. These strains are correlated with potent virulence factors and antibiotic resistance. Colonization by MRSA contributes to the development of infections caused by this bacterium, as the existence of the microorganism permanently or intermittently in the human microflora aggravates the risk of contracting infection and the symptoms caused by it. Decolonization and infection control protocols need to be implemented to reduce the development of resistance and help eradicate the bacteria in hospitals and the community. In short, to control and treat infections caused by this bacterium, it is essential to develop new antibiotics and new techniques to fight infection.

The objectives of this literature review were to characterize *S. aureus* and MRSA, understand the relationship between colonization by MRSA and HAIs, understand the laboratory detection methods and the methods that have been used to prevent and treat infections caused by this microorganism.

Keywords: IACS, MRSA, *Staphylococcus aureus*, staphylococcal infections

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão por todo o apoio, por terem sempre acreditado em mim e nas minhas capacidades. Aquilo que eu sou devo a eles.

Às minhas amigas de infância, por todo o apoio e ajuda nos momentos mais difíceis e por todo o incentivo para concluir esta etapa.

A todos aqueles que se cruzaram comigo durante estes anos e que marcaram o meu percurso, sem vocês não teria sido possível.

A todos os docentes, por toda a dedicação e ajuda ao longo destes anos contribuindo para a minha formação.

À professora Doutora Maria do Céu Costa pelo apoio e disponibilidade, na qualidade de coordenadora desta licenciatura.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria João Coelho por toda a ajuda e disponibilidade durante a realização deste trabalho. Obrigada por todos os conselhos transmitidos, pela atenção e dedicação prestadas.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice	iv
Índice de figuras	v
Índice de tabelas	vi
Índice de abreviaturas	vii
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	2
1. Caracterização de <i>Staphylococcus aureus</i>	2
2. MRSA.....	5
2.1.Caracterização de MRSA	5
2.2.Modo de Transmissão.....	7
3. Relação entre MRSA e IACS	9
3.1.Distinção entre MRSA Hospitalar e MRSA Comunitário.....	12
3.2.Deteção laboratorial.....	13
3.3.Medidas de prevenção e tratamento	14
3.4.MRSA na Europa.....	16
III. Conclusão	17
Bibliografia	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fases da infeção sistémica por <i>Stapylococcus aureus</i>	8
Figura 2- Percentagem de MRSA em Portugal entre 1999 e 2016.....	10
Figura 3- Precauções Básicas do Controlo da Infeção.....	11
Figura 4- Evolução da percentagem de isolados invasivos MRSA entre 2014 e 2017...	12

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Fatores de virulência envolvidos na patogênese do <i>Staphylococcus aureus</i> e respectivas funções.....	3
---	---

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquiridos na comunidade
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DGS	Direção-Geral da Saúde
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
ET	Toxinas esfoliativas
HA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquirido em ambiente hospitalar
IACS	Infeções associadas aos cuidados de saúde
LA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquirido via animal
MALDI-TOF MS	Espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MSCRAMM's	Componentes de superfície microbiana que reconhecem moléculas adesivas da matriz
PBCI	Precauções Básicas de Controlo de Infeção
PBP	Proteína de ligação à penicilina
PBP2a	Proteína de ligação à penicilina 2a
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PTSAgs	Superantigénios de toxina pirogénica
PVL	Leucocidina Panton-Valentine
SCCmec	Cassete cromossómica estafilocócica
SE	Enterotoxinas estafilocócicas
TSST-1	Toxina-1 da síndrome do choque tóxico
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à vancomicina

I. INTRODUÇÃO

O aumento significativo de infecções por bactérias multirresistentes que se tem verificado tornou-se um grave problema de saúde à escala mundial.

Staphylococcus aureus é considerada uma das bactérias mais frequentemente isoladas na comunidade e no ambiente hospitalar e está associada a várias infecções que vão desde leves infecções da pele até infecções invasivas fatais (Okamo, 2016).

Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) é uma estirpe de *S. aureus*, que é resistente aos antibióticos β -lactâmicos (Okamo, 2016). Inicialmente, houve apreensão em relação a estas bactérias principalmente entre pacientes internados em hospitais e, nos últimos anos, novas estirpes de MRSA têm surgido na comunidade. Estas estirpes têm demonstrado correlação com potentes fatores de virulência e uma elevada taxa de resistência aos antibióticos, apresentando assim um importante problema de saúde pública (Lee, 2018; Turner *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2022).

A colonização por MRSA parece contribuir para um maior risco de infeção, um agravamento dos sintomas associados e constitui uma importante fonte de transmissão. As bactérias MRSA são comumente transmitidas através do contato direto com a pele, indicando que ambientes públicos como escolas e hospitais apresentam riscos substanciais de transmissão (Macal, 2014).

Estima-se que dois em cada cem indivíduos em todo o mundo sejam portadores de MRSA, o que significa que estas bactérias colonizam a microflora natural destes indivíduos (Cassini *et al.*, 2018, Friedrich *et al.*, 2019). Apesar da percentagem de MRSA na União Europeia ter sofrido um decréscimo significativo entre 2012 e 2015, estas bactérias ainda constituem uma prioridade na saúde pública na Europa uma vez que oito dos trinta países avaliados apresentam percentagens de MRSA acima dos 25% (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016).

Os objetivos desta revisão bibliográfica foram caracterizar *S. aureus* e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), entender a relação entre a colonização por MRSA e IACS, compreender os métodos de deteção laboratorial e a melhor forma de prevenir e tratar estas infeções.

Para a elaboração deste trabalho, foram utilizados artigos obtidos nas bases de dados online como Pubmed, NCBI e Scielo. Os termos utilizados para a pesquisa foram

Staphylococcus aureus, MRSA, infecções estafilocócicas, infecções hospitalares e infecções associadas aos cuidados de saúde. Sempre que necessário foram utilizados operadores booleanos.

Para diminuir o número de artigos e, também, para tornar a pesquisa mais específica, foram selecionados artigos que especificassem mais os objetivos do tema e foram aplicados filtros como o idioma dos artigos, neste caso inglês e português, o texto do artigo disponível na totalidade e publicados nos últimos 14 anos (2009-2023).

II. DESENVOLVIMENTO

1. Caracterização de *Staphylococcus aureus*

O género *Staphylococcus* inclui um total de 52 espécies diferentes e 28 subespécies. Entre estas, vale destacar *Staphylococcus aureus* pela sua importância clínica. *S. aureus* é uma bactéria de Gram-positivo, com forma esférica (cocos) que pode formar cachos semelhantes a uvas. É coagulase positivo, anaeróbia facultativa, imóvel, não formadora de esporos, tolerante a altas concentrações de sal e pertence ao filo Firmicutes. Trata-se de um organismo comensal que coloniza as narinas de 20-40% da população geral e vários estudos demonstram que cerca de 50% dos indivíduos adultos são portadores persistentes ou intermitentes desta bactéria (Salage *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2018).

S. aureus é um agente patogénico versátil devido aos fatores de virulência que apresenta e à grande capacidade de resistir ao tratamento das infeções que ocorrem (Orlin *et al.*, 2017; Sousa *et al.*, 2016). Esta bactéria está associada a infeções da pele e dos tecidos moles (SSTi), endocardites, bacteriemias, feridas cirúrgicas, pneumonia e sépsis. É uma das causas mais comuns de IACS (infeções associadas aos cuidados de saúde) e de infeções adquiridas na comunidade (Sousa *et al.*, 2016; P. Kourits *et al.*, 2019).

S. aureus exprime uma vasta gama de fatores de virulência que facilitam a adesão aos elementos da matriz extracelular do hospedeiro, afetam as células deste e dificultam a ação do sistema imunitário, protegendo a bactéria. Quando presentes na corrente sanguínea, esses fatores causam inflamação, inibem a função das células imunitárias, alteram a coagulação e dificultam a integridade vascular. Toxinas, enzimas, proteínas de

superfície são exemplos de fatores de virulência de *S. aureus* e estão apresentados na tabela 1 (Costa *et al.*, 2013; Powers & Wardenburg, 2014; Turner *et al.*, 2019).

Tabela 1 - Fatores de virulência envolvidos na patogênese do *Staphylococcus aureus* e respectivas funções (adaptado de Costa *et al.*, 2013).

FATORES DE VIRULÊNCIA	FUNÇÃO
FATORES DE SUPERFÍCIE DAS CÉLULAS	
<i>Componentes de superfície microbiana que reconhecem moléculas de matriz adesiva (MSCRAMMS)</i>	
Proteína estafilocócica A (SpA)	Ligam-se à IgG, interferindo com a opsonização e fagocitose
Proteínas de ligação à fibronectina (FnbpA e FnbpB)	Fixação à fibronectina e coágulo de plasma
Proteína de ligação ao colagénio	Aderência aos tecidos colagénicos e cartilagem
Proteínas do fator de aglutinação (ClfA e ClfB)	Medeiam a aglutinação e a adesão ao fibrinogénio na presença de fibronectina
<i>Polissacarídeos capsulares</i>	Redução da fagocitose pelos neutrófilos; aumento da colonização bacteriana e persistência nas superfícies das mucosas
<i>Staphyloxantina</i>	Resistência à fagocitose baseada em oxidantes de neutrófilos
FATORES SECRETADOS	
<i>Superantigénios</i>	
Enterotoxinas estafilocócicas (SEA, B, C, D, E, G e Q)	Ativação maciça de células T e células apresentadoras de anticorpos
Toxina-1 de síndrome do choque tóxico (TSST-1)	Ativação maciça de células T e células apresentadoras de anticorpos
<i>Toxinas citolíticas</i>	
Citolisinas	
α -hemolisina	Indução da lise de um vasto espectro de células, principalmente plaquetas e monócitos
β -hemolisina	Hidrólise da esfingomielina da membrana plasmática dos monócitos, eritrócitos, neutrófilos e linfócitos; tornam as células suscetíveis a outros agentes líticos
γ -hemolisina	Indução da lise de eritrócitos e leucócitos

Leucocidinas	
Leucocidinas E/D e M/F-PV	Indução da lise dos leucócitos
Panton-Valentine leukocidin (PVL)	Indução da lise dos leucócitos
<i>Várias exoenzimas</i>	
Lipases	Inativação dos ácidos gordos
Nucleases	Clivagem dos ácidos nucleicos
Proteases	
Serina (por exemplo, toxinas esfoliativas ETA e ETB)	Inativação da atividade dos neutrófilos; ativação das células T (apenas ETA e ETB)
Cisteína (por exemplo, estafopáina)	Bloqueio da ativação e da quimiotaxia dos neutrófilos
Aureolisina	Inativação dos péptidos antimicrobianos
Hialuronidase	Degradação do ácido hialurónico
Estafilocinase (SAK)	Ativação do plasminogénio; inativação de péptidos antimicrobianos
<i>Proteínas diversas</i>	
Inibidor do complemento estafilocócico (SCIN)	Inibição da ativação do complemento
Proteína extracelular de ligação ao fibrinogénio (Efb)	Inibição da ativação do complemento
Proteína inibidora da quimiotaxia de <i>S. aureus</i> (CHIPS)	Inibição da quimiotaxia e a ativação de neutrófilos
Proteína inibidora do recetor do péptido de formilo 1 (FLIPr)	Inibição da quimiotaxia dos neutrófilos
Proteína de adesão extracelular (Eap)	Inibição da migração de neutrófilos

A fixação do *S. aureus* à superfície da célula hospedeira é mediada por várias adesinas ou MSCRAMM (componentes da superfície microbiana que reconhecem moléculas adesivas da matriz). Estas proteínas de superfície promovem a ligação às proteínas da matriz extracelular do hospedeiro, como o colagénio, a laminina e a fibronectina. O facto da fibronectina também participar na formação dos coágulos sanguíneos explica a razão pela qual a bactéria é capaz de produzir infeções de feridas e infeções pós-cirúrgicas (Costa *et al.*, 2013; Turner *et al.*, 2019; Cheung *et al.*, 2021).

S. aureus produz, ainda, várias exoproteínas, como exotoxinas e enzimas, incluindo proteases, nucleases, lipases e hialuronidase que são capazes de converter o tecido infetado em nutrientes que são aproveitados para o crescimento bacteriano e que promovem a consequente invasão dos tecidos (Costa *et al.*, 2013; Cheung *et al.*, 2021).

As toxinas citolíticas de *S. aureus* formam poros na membrana plasmática resultando na saída do conteúdo celular e na lise da célula-alvo. Entre as toxinas mais comuns, é de salientar a Leucocidina Pantone-Valentine (PVL). A principal função da PVL é provocar a lise dos glóbulos brancos e necrose tecidual, normalmente associada a infecções como a pneumonia (Kong *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2019).

Esta bactéria secreta um grupo adicional de toxinas que funcionam como superantígenos, capazes de estimular a proliferação de linfócitos T que libertam grandes quantidades de citocinas pró - inflamatórias, conduzindo a profundas alterações no sistema imunitário. Estas toxinas são a toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1), as enterotoxinas estafilocócicas (SEA, SEB, SECn, SED, SEE, SEG, SEH e SEI) e as toxinas esfoliativas A e B (ETA e ETB). Destas, TSST-1 e as enterotoxinas estafilocócicas são indutoras de febre ou são chamadas de superantígenos de toxina pirogênica (PTSAGs). Estas toxinas causam síndrome do choque tóxico e intoxicação alimentar. Além disso, ETA e ETB estão envolvidos na síndrome da pele escaldada estafilocócica (Costa *et al.*, 2013; Cheung *et al.*, 2021).

S. aureus possui uma cápsula polissacarídica que a torna mais virulenta, inibe a opsonização que permite o processo de reconhecimento e direcionamento de partículas invasoras para os macrófagos e a consequente fagocitose (Kong *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2019).

2. MRSA

2.1. Caracterização de MRSA

Em 1941 a penicilina foi inserida na prática clínica com muita eficácia na terapêutica das infecções causadas por *S. aureus*. Pouco tempo depois apareceram novas estirpes de *S. aureus* resistentes à penicilina, que produziam uma enzima específica, a penicilinase codificada por um plasmídeo. Esta enzima inativava o antibiótico através da destruição do anel β - lactâmico de penicilina (Sousa *et al.*, 2016; Pantosti & Venditti, 2009).

A meticilina (penicilina resistente a penicilinas) foi inserida em 1959 para ultrapassar as dificuldades provocadas pela sucessiva prevalência de estirpes resistentes. Porém, no ano de 1961 foram identificadas bactérias resistentes à meticilina. Tratava-se de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e a todos os outros β -lactâmicos existentes até então, como as cefalosporinas, carbapenemos e penicilina (Gordon & Lowy, 2008; Lee *et al.*, 2018).

A meticilina, tal como outros antibióticos β -lactâmicos, inibe a biossíntese do peptidoglicano, principal componente da parede celular bacteriana através do bloqueio das proteínas de ligação à penicilina (PBP), resultando na lise da bactéria. A existência e expressão do gene *mecA* traduzem-se na resistência à meticilina, uma vez que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2A) com baixa afinidade para antibióticos β -lactâmicos. Este gene pertence a um elemento genético móvel denominado “cassete cromossômica estafilocócica” (SCC*mec*) e é adquirido por transferência horizontal. A presença da proteína PBP2A significa que o MRSA não só é resistente à meticilina mas também a todos os antibióticos β -lactâmicos integrando penicilinas sintéticas, cefalosporinas e carbapenemos (Gordon & Lowy, 2008; Lee *et al.*, 2018 Pantosti & Venditti, 2009).

Com o surgimento das bactérias MRSA, tornou-se fundamental o desenvolvimento de novas terapêuticas. Foi então introduzido o uso da vancomicina, antibiótico eleito para tratar as infecções causadas por MRSA durante vários anos. No entanto, com o passar dos anos verificou-se o aparecimento de novas resistências. As primeiras estirpes de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) foram identificadas nos EUA no ano de 2002. A resistência à vancomicina é mediada pelo gene *VanA* que se pensa ter sido transmitido a partir de *Enterococcus faecalis* (Silva *et al.*, 2022; Chatre *et al.*, 2014; Appelbaum, 2007; Lee *et al.*, 2018). Ainda assim, a vancomicina continua a ser o antibiótico de último recurso mais utilizado para infecções por MRSA, e embora apareçam estirpes VRSA, elas não se propagam muito, provavelmente devido ao menor potencial de aptidão imposto pelos genes de resistência à vancomicina (Cheung *et al.*, 2021).

A resistência a antibióticos mais recentes usados para tratar infecções por MRSA, como linezolid, daptomicina, ou teicoplanina surgiu, mas é limitada a um pequeno número de casos. Concluiu-se, assim, que além das opções terapêuticas limitadas para eliminar MRSA, esta bactéria tende a desenvolver resistência a novos antibióticos (Lee *et al.*, 2018; Kong *et al.*, 2016; Pantosti & Venditti, 2009).

Além da resistência específica a antibióticos, a formação de biofilmes e consequente resistência inespecífica a antibióticos desempenha um papel importante em muitas infecções por *S. aureus* e MRSA, incluindo as infecções associadas a dispositivos médicos, endocardite, osteomielite e conjuntivite (Cheung *et al.*, 2021).

As infecções causadas por MRSA representam um problema global, provocando principalmente infecções associadas aos cuidados de saúde (HA-MRSA). Contudo, tem-se observado uma mudança na epidemiologia de MRSA, com o surgimento de novas estirpes na comunidade (CA-MRSA), resistente a menos antibióticos não β -lactâmicos, que causam infecções em adultos saudáveis. Recentemente MRSA foi também identificado em animais (LA-MRSA). O uso indiscriminado de antibióticos na pecuária, quer para o controlo de infecções quer na alimentação como estimulante de crescimento, tem contribuindo para um aumento da resistência bacteriana e disseminação genética de animais para humanos, seja por contacto direto com os cuidadores e veterinários ou através da cadeia alimentar (Macal *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2018; Lakhundi & Zhang, 2018).

2.2. Modo de transmissão

S. aureus coloniza de forma persistente ou intermitente a mucosa nasal, sendo que aproximadamente 20% dos indivíduos são portadores persistentes, por volta de 30% são portadores intermitentes e cerca de 50% são não portadores. Os indivíduos naturalmente colonizados por *S. aureus* têm um risco acrescido de infeção por esta bactéria, uma vez que a sua presença não provoca uma resposta imunitária detetável no hospedeiro. Para além disso, estes indivíduos são uma fonte de transmissão da bactéria a outras pessoas, que ocorre naturalmente através do contacto direto com a pele (Silva *et al.*, 2022; Lakhundi & Zhang, 2018).

O risco elevado de colonização reflete o risco de infeção, muitas vezes associado ao internamento prolongado, cateteres e dispositivos médicos intravenosos e feridas cirúrgicas. O período de colonização é muito variável e depende de algumas variáveis como o controlo da infeção e as terapêuticas utilizadas (Lakhundi & Zhang, 2018; Turner *et al.*, 2019).

As infecções por *S. aureus* e MRSA geralmente têm origem a partir de colonização assintomática ou, mais raramente e particularmente em instalações de cuidados de saúde, a partir de fomites infetados ou transferência de outros indivíduos. A contaminação de dispositivos médicos representa outra via de infecção que ocorre com frequência no ambiente hospitalar. A elevada capacidade de *S. aureus* em aderir ao material plástico dos dispositivos, bem como às moléculas da matriz que cobrem os dispositivos logo após a inserção aumenta o potencial para formar um biofilme no dispositivo e, assim, possibilita a infecção. *S. aureus* também pode oportunisticamente aproveitar danos primários causados por outros microrganismos ou condições predisponentes (Cheung *et al*, 2021).

A infecção sistêmica depende da penetração bacteriana através da camada protetora epitelial e do escape às defesas do hospedeiro. Um dos mecanismos que *S. aureus* utiliza é a capacidade de deixar a corrente sanguínea que possui uma elevada concentração de mecanismos de defesa imune celular e humoral para invadir órgãos e tecidos, onde forma abscessos encapsulados (Cheung *et al*, 2021).

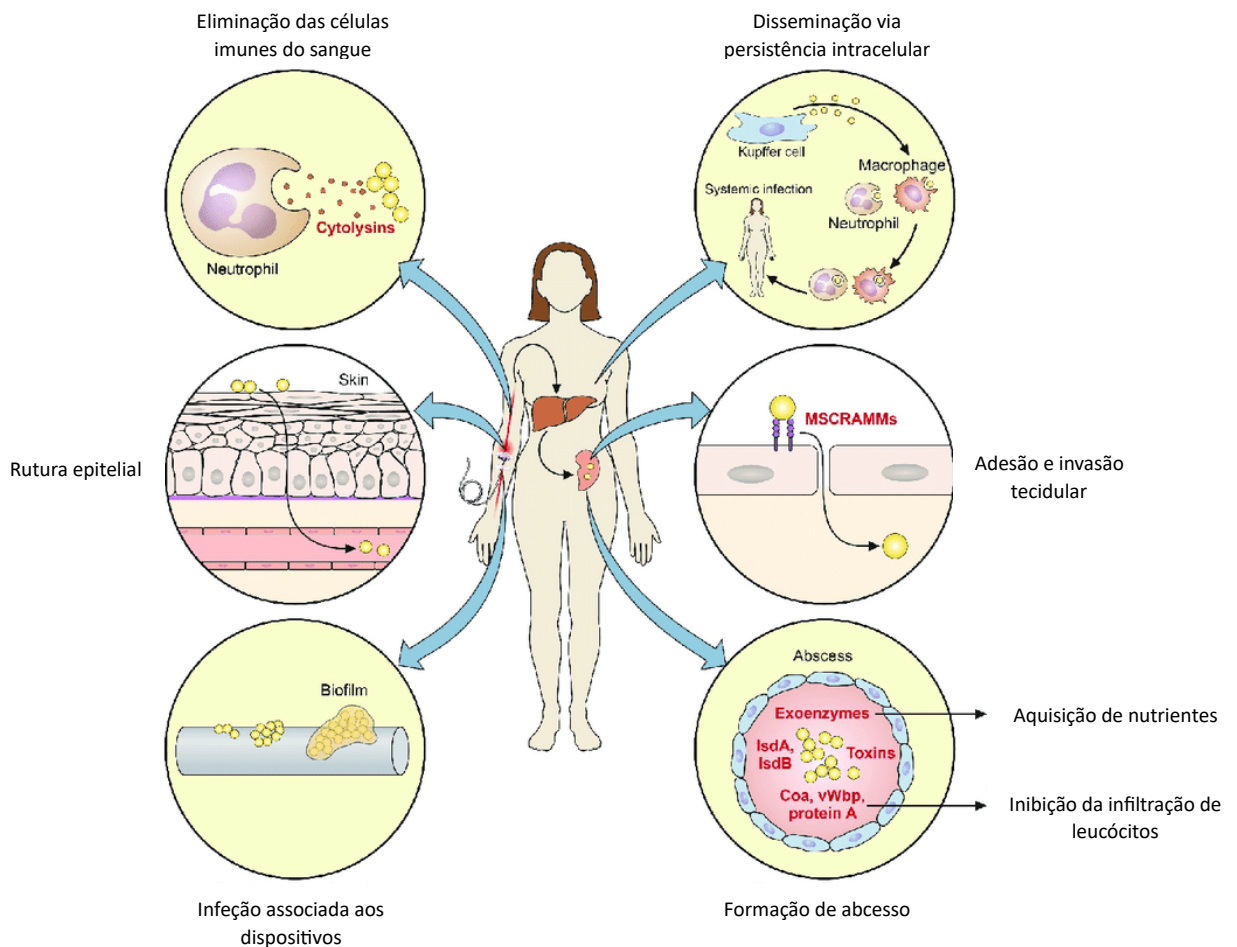


Figura 1 – Fases da infecção sistêmica por *Staphylococcus aureus* (adaptado de Cheung *et al*, 2021).

Como se pode observar na figura 1, a infecção sistêmica por *S. aureus* frequentemente inicia-se com a ruptura da barreira epitelial ou disseminação de um biofilme que pode se formar em dispositivos médicos internos. Na corrente sanguínea, as bactérias podem atacar e eliminar as células do sistema imunitário por meio de toxinas citolíticas ou podem persistir nessas células para alcançar a corrente sistêmica. As células de Kupffer, presentes no fígado e com atividade fagocítica, atrasam a infecção sistêmica. Se as bactérias sobreviverem a esta etapa, elas podem disseminar-se ainda mais via sanguínea e ligar-se as células do tecido, através das proteínas de superfície MSCRAMM. Segue-se a formação do abscesso que é influenciada por diversos fatores bacterianos, incluindo proteínas de superfície específicas, toxinas e exoenzimas (Cheung *et al.*, 2021).

3. Relação entre MRSA e IACS

As infecções por MRSA representam um problema a nível mundial, sendo as estirpes HA-MRSA uma preocupação séria em unidades de cuidados de saúde. Os pacientes colonizados com MRSA admitidos para internamento hospitalar ou aqueles que são colonizados durante o internamento, são mais propensos a desenvolver uma infecção por MRSA. Estas infecções são denominadas IACS (Infecções associadas a cuidados de saúde) (Macal *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2018).

As infecções associadas aos cuidados de saúde, são aquelas que os pacientes adquirem durante a sua estadia em unidades ou instituições hospitalares, bem como durante o tratamento em regime ambulatorio. Estas infecções tendem a aumentar quando os cuidados hospitalares envolvem procedimentos invasivos como é o caso dos cateteres e outros dispositivos médicos intravenosos. Além disso, fatores como internamentos repetidos e prolongados, bem como o uso de terapêuticas antimicrobianas mais agressivas, contribuem para o aumento destas infecções. As IACS têm como consequência um período de internamento mais longo, o que causa maiores custos na saúde e nos recursos humanos. Para além disto, estas infecções são uma causa significativa de morbidade e mortalidade (Lakhundi & Zhang, 2018; Friedrich, 2019; Popovich *et al.*, 2020).

O risco de contrair uma infecção por MRSA é aumentado pela colonização por MRSA e por este motivo é essencial realizar uma descolonização ou monitorização de modo a reduzir o progresso de infecções posteriores que possuem uma alta taxa de mortalidade.

Os pacientes e profissionais de saúde que estão expostos a unidades hospitalares estão propensos a adquirir MRSA (Lee *et al.*, 2018).

S. aureus e MRSA são responsáveis por várias infeções, tais como infeções da pele e dos tecidos moles, abscessos, pneumonia, endocardite, bacteremia e infeções osteoarticulares. É uma das causas mais comuns de IACS e de infeções adquiridas na comunidade, que podem resultar em elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Se esta bactéria conseguir entrar na corrente sanguínea, pode causar infeções sérias como septicémias ou osteomielite e também é a principal causa de pneumonia nosocomial (Lakhundi & Zhang, 2018; Popovich *et al.*, 2020).

As estirpes HA-MRSA e CA-MRSA são responsáveis por diferentes tipos de infeções e afetam diferentes grupos de pessoas. HA-MRSA está relacionada com bacteremia, pneumonia e outras infeções invasivas em indivíduos hospitalizados. Por outro lado, CA-MRSA surge em doenças da pele e dos tecidos moles, podendo causar infeções mais graves como é o caso da pneumonia necrosante (Lakhundi & Zhang, 2018).

Apesar de Portugal ser um dos países com uma alta prevalência de MRSA em unidades hospitalares, a taxa de infeções causadas por essa estirpe tem vindo a diminuir desde 2011, quando atingiu valores de aproximadamente 54,6%. Em 2016, registou-se uma redução de 20%, chegando a uma taxa de 43,6% (figura 2) (DGS, 2017).

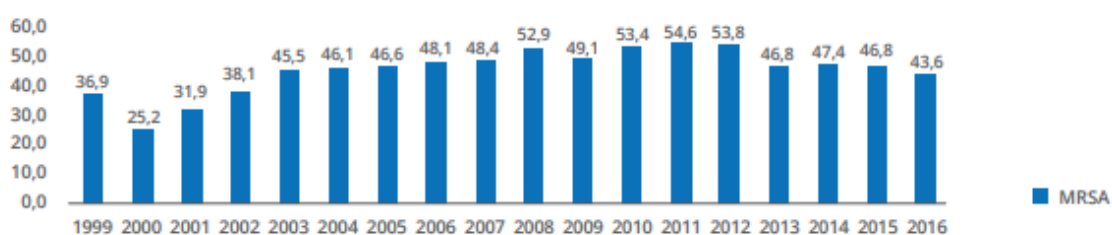


Figura 2 – Percentagem de MRSA em Portugal entre 1999 e 2016 (Fonte DGS, 2017).

Esta diminuição deve-se, muito provavelmente, à implementação e alargamento, desde 2014 em todas as unidades de saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) que visa o desenvolvimento das Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI). Este programa pretende “implementar regras de boa prática que devem ser adotadas por todos os profissionais na

prestação de cuidados de saúde, tendo em vista diminuir a resistência aos antimicrobianos e minimizar o risco de infeção e a transmissão cruzada e incidem sobre dez padrões de qualidade” (figura 3) (DGS, 2017).



Figura 3 – Precauções Básicas do Controlo da Infeção (PBCI) (Fonte DGS, 2017).

Em 2012, realizou-se um Inquérito de Prevalência de Infeção adquirida no Hospital e do uso de antimicrobianos nos hospitais portugueses, envolvendo vários hospitais públicos e foi integrado no estudo de ECDC. Este inquérito relatou que *S. aureus*, com uma percentagem de 17,0%, foi o agente patogénico mais frequente do total dos isolamentos, com uma taxa de resistência à meticilina de 80%. Foi o principal microrganismo associado à pneumonia com 25,0%, às infeções do local cirúrgico com 24,8% e às infeções da corrente sanguínea com 18,6% (DGS, 2014).

Na figura 4, verifica-se que entre 2014 e 2017 a percentagem de isolados invasivos de MRSA diminuiu em 8,2 pontos percentuais, sendo esta redução estatisticamente significativa (DGS, 2018).

Relação entre a colonização por MRSA e IACS

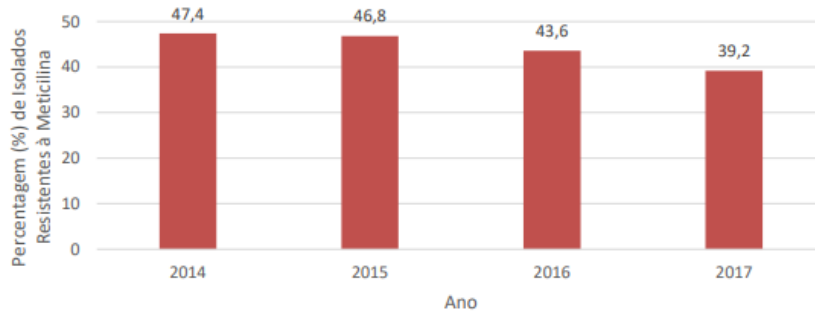


Figura 4 – Evolução da percentagem de isolados invasivos MRSA entre 2014 e 2017 (Fonte DGS, 2017).

3.1. Distinção entre MRSA Hospitalar e MRSA Comunitário

O MRSA associado aos hospitais (HA-MRSA) é uma das causas mais comuns de infeção hospitalar. Embora os doentes com sistema imunitário comprometido estejam em risco acrescido, quaisquer pacientes com perfis de risco de infeção aumentadas estão em maior risco de infeções por HA-MRSA. Estas infeções são muitas vezes clinicamente difíceis de tratar devido à sua resistência a várias classes de antibióticos. HA-MRSA causa bacteremia, pneumonia e outras infeções invasivas em doentes hospitalizados, estando particularmente relacionado com procedimentos invasivos tais como, cateteres e dispositivos médicos intravenosos. Indivíduos que tenham tido uma hospitalização prolongada, cirurgias, exposição a antibióticos, feridas ou dispositivos invasivos têm risco acrescido de adquirir infeção por HA-MRSA (Lee *et al.*, 2018).

As infeções por MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA) têm vindo a aumentar desde que foram descritas pela primeira vez na década de 1980. O CA-MRSA é capaz de infetar adultos saudáveis e está associado a fatores de virulência agressivos, bem como a uma forte resistência a antibióticos. A maioria dos isolados de CA-MRSA transporta a leucocidina Panton-Valentine (PVL), que pode explicar o aumento da virulência nas estirpes CA-MRSA. No entanto, a presença de PVL varia de estirpe para estirpe sugerindo que outros fatores de virulência contribuam. As estirpes CA-MRSA estão associadas a doenças da pele e dos tecidos moles e também podem estar associadas a infeções mais graves como a pneumonia necrosante (Lee *et al.*, 2018; Pantosti & Venditti, 2009).

HA-MRSA e CA-MRSA apresentam diferenças clínicas, mas ambas as estirpes são transmitidas do mesmo modo, através do contacto direto com a pele ou através do contacto em superfícies e objetos compartilhados que foram utilizados por doentes

infetados ou indivíduos assintomáticos portadores da bactéria (Lee *et al.*, 2018; Lakhuni & Zhang, 2018).

CA-MRSA difere de HA-MRSA devido a uma série de características. CA-MRSA é geralmente suscetível à maioria dos antibióticos não β -lactâmicos e transporta o SCCmec do tipo IV e V, uma versão menor do SCCmec. Por sua vez, HA-MRSA é tipicamente multirresistente e transporta o SCCmec do tipo I, II e III (Pantosti & Venditti, 2009).

3.2. Detecção laboratorial

A detecção laboratorial de uma colonização por MRSA consiste em primeiro lugar em colher amostras biológicas a partir das quais a bactéria possa ser isolada. Estas amostras são colhidas no paciente com sintomas ou sinais da infecção, para que se possa investigar a infecção ativa. As amostras colhidas podem ser sangue, secreções purulentas, expetoração, entre outras. As amostras colhidas da mucosa nasal ou da pele são obtidas para detetar a colonização assintomática (Lee *et al.*, 2018).

As culturas puras da bactéria podem ser obtidas através do plaqueamento de amostras em meios de cultura agar cromogénico ou utilizando o método de difusão em disco. Este método envolve a utilização de um disco de cefoxitina em agar Mueller-Hinton. Inicialmente, a oxacilina foi utilizada como antibiótico marcador para detetar MRSA, no entanto, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomenda a cefoxitina, pois é melhor indutora do gene *mecA*. Este método exige o cumprimento rigoroso da temperatura e do tempo para evitar resultados falsos negativos, sendo que estes são colocados a 35°C por 24 horas antes de serem analisados. Isto acontece porque a PBP2a que é codificada pelo gene *mecA* é menos eficiente na reticulação das cadeias pentapeptídicas do peptidoglicano da parede celular durante a síntese da parede celular, resultando assim num crescimento mais lento dos isolados resistentes. As diretrizes para este teste permitem que a subpopulação de MRSA de crescimento mais lento atinja níveis detetáveis numa população heteroresistente. Outro método utilizado para a detecção da resistência é através de um teste de aglutinação em latex baseado na reação antigénio-anticorpo PBP2a que identifica a presença da proteína (Lee *et al.*, 2018; Orlin *et al.*, 2017).

A espectrometria de massa por dessorção a laser assistida por matriz MALDI-TOF é um método que identifica os microrganismos até ao nível de espécie. Esta identificação é feita por comparação do perfil proteico da amostra com uma base de dados de perfis obtidos a partir de vários microrganismos caracterizados. Contudo, o desempenho do MALDI-TOF depende da pureza e da quantidade de um microrganismo, e por esse motivo são precisos métodos de enriquecimento e purificação das bactérias. A combinação de meios cromogénicos com MALDI-TOF permite a identificação de espécies de múltiplas colónias em menos de uma hora, o que melhorou a especificidade e o tempo de execução (Lee *et al.*, 2018).

Além dos métodos referidos anteriormente, existe o PCR (reação em cadeia da polimerase) capaz de detetar a presença do gene *mecA*. O teste SCCmec *typing* foi realizado por PCR multiplex com o objetivo de identificar o complexo SCCmec e amplificar o gene *mecA*. O PCR é um teste bastante sensível e característico que identifica a presença de MRSA. Em comparação com os meios cromogénicos, o PCR pode diminuir o tempo de execução para 1 a 2 horas, já os resultados em meios cromogénicos podem demorar entre 14 a 18 horas. Este teste é preferível para o rastreio e identificação de MRSA (Lee *et al.*, 2018).

A caracterização rápida e específicas de MRSA é fundamental para a implementação de medidas capazes de prevenir a propagação destas estirpes nas unidades hospitalares. Esta identificação é importante para garantir os cuidados adequados ao paciente (Lee *et al.*, 2018; Orlin *et al.*, 2017).

3.3. Medidas de prevenção e tratamento

A colonização por MRSA está associada a um risco acrescido de infeção e contribui para a transmissão. Assim, a descolonização contribui para o controlo do MRSA, reduzindo a propagação e o risco de infeção (Lee *et al.*, 2018). Um ponto importante na transmissão da infeção e colonização por MRSA em meios hospitalares é a proximidade dos profissionais de saúde com os pacientes infetados e simultaneamente com o local onde se encontra o paciente. Esta proximidade entre doentes infetados e profissionais de saúde favorece a colonização dos profissionais de saúde tornando-os portadores da bactéria contribuindo para a transmissão em ambiente hospitalar e interpessoalmente. Assim,

indivíduos não hospitalizados e profissionais de saúde, entre outros, podem desenvolver infecção por MRSA.

A descolonização pretende reduzir os riscos de contrair a infecção por MRSA, utilizando agentes antimicrobianos tópicos. A descolonização tenciona também precaver a propagação de MRSA entre pacientes e a evolução de infeções em portadores.

A higienização das mãos é uma medida preventiva muito importante. Os profissionais de saúde, através do contacto com doentes colonizados por MRSA ou do manuseamento de equipamento contaminado por MRSA, podem passar a ser portadores de MRSA e desta forma transmitir a bactéria entre os pacientes e os outros profissionais de saúde. A higienização das mãos deve ser com produtos como álcool ou água e sabão e tem como objetivo reduzir a transmissão da bactéria por esta via (Lee *et al.*, 2018).

Uma grande parte dos indivíduos colonizados por MRSA são assintomáticos e a identificação é realizada através da recolha de uma amostra da mucosa nasal. Através dos programas de vigilância ativa e dos rastreios é possível detetar os portadores assintomáticos de MRSA e diminuir a transmissão e o risco de infecção. O rastreio pode ser universal, abrangendo todos os pacientes, ou direcionado, limitado aos doentes com maior risco de infecção por MRSA (Lee *et al.*, 2018).

Um dos métodos mais comuns de descolonização é a aplicação de um antibiótico tópico, a mupirocina a 2% por via nasal e o banho de clorhexidina. Contudo, a resistência à mupirocina tem vindo a aumentar, com estudos a relatarem taxas de resistência até 80% em MRSA (DGS, 2014; Lee *et al.*, 2018; Duin & Paterson, 2020)

Uma vez realizada a descolonização, a eficácia desta deve ser monitorizada. Para isto, devem ser realizados três rastreios para analisar a presença de MRSA. O primeiro teste será realizado 48h depois do fim do tratamento e os restantes serão realizados nas semanas seguintes. Se a primeira descolonização não resultar, o procedimento deve ser repetido, mas não são recomendados mais do que dois tratamentos de descolonização seguidos (DGS, 2014).

O tratamento de infeções por MRSA tem sofrido muitas alterações ao longo dos anos, devido ao facto desta bactéria oferecer resistência à maior parte dos antibióticos. É recomendado a utilização de um antibiótico eficiente contra o MRSA para o tratamento empírico de infeções estafilocócicas graves ou de estirpes HA-MRSA, quando a

prevalência de MRSA for superior a 20%. A via de administração e o período do tratamento são determinados pelo local e pela gravidade da infeção. O tratamento deve levar em consideração os resultados da cultura e testes de suscetibilidade. Para infeções graves, são utilizadas a vancomicina, linezolid e daptomicina. A clindamicina, sulfametoxazol-trimetropim e a doxiciclina são alternativas para o tratamento de infeções moderadas da pele e dos tecidos moles. Em caso de infeção relacionada com alguns dispositivos médicos como cateteres, deve-se proceder à sua remoção, quando possível (Lee *et al.*, 2018).

A terapia combinada tem sido utilizada numa tentativa de aumentar a morte bacteriana. A combinação de ceftaroline com daptomicina tem sido utilizada na prevenção da endocardite. A administração de vancomicina continua a ser o tratamento empírico mais utilizado no caso de infeções potencialmente causadas por MRSA, devido ao seu perfil de segurança e à falta de opções inteiramente validadas (Lee *et al.*, 2018).

3.4. MRSA na Europa

Staphylococcus aureus resistente à meticilina é um dos principais problemas de saúde pública na Europa. A colonização e infeção por MRSA varia consoante os países. A prevalência de MRSA aumenta de norte para o sul do continente, segundo dados de vários países Europeus. No Norte da Europa, países como os Países Baixos, a Noruega, Suécia e Dinamarca retratam taxas inferiores a 5%, contudo países como Portugal, Itália, Espanha e Grécia apresentam percentagens entre os 25%-50%. Estas discrepâncias devem-se às diferentes práticas de controlo das infeções e a utilização de antimicrobianos (Lee *et al.*, 2018).

Após muitos anos de aumento da prevalência de MRSA na Europa, no início da década de 2000 observou-se que este indicador se encontra estável ou a decrescer. Este declínio deve-se provavelmente à aplicação de medidas de controlo da infeção (Lee *et al.*, 2018).

III. CONCLUSÃO

Desde o aparecimento de MRSA têm-se verificado uma grande evolução e disseminação deste microrganismo que apresenta diversos fatores de virulência e resistência a múltiplos antibióticos. Apesar da redução nas taxas de prevalência de MRSA nas unidades associadas aos cuidados de saúde numa grande parte dos países Europeus, este microrganismo é considerado uma grande ameaça para a saúde pública a nível mundial.

MRSA é classificado como um microrganismo multirresistente de alta prioridade. A capacidade que tem em se adaptar aos antibióticos pode comprometer o tratamento das infeções que podem ser infeções da pele e dos tecidos moles, pneumonias, abscessos, endocardites, entre outras. Para além, dos tratamentos farmacológicos é importante implementar os protocolos de controlo da infeção e descolonização com o objetivo de reduzir ao máximo a aquisição de novas resistências.

De um modo geral, é fundamental aprofundar o conhecimento sobre a origem (com particular atenção para a colonização), desenvolvimento e mecanismos causadores da infeção por MRSA, a fim de garantir as melhores opções de prevenção, descolonização e controlo da propagação desta bactéria nas unidades de cuidados de saúde. É importante investir em novas pesquisas para o desenvolvimento de antibióticos e implementação de novas medidas de prevenção.

BIBLIOGRAFIA

- Appelbaum, P. C. (2007). Microbiology of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcal Resistance: Microbiology*, 45(3), pp. 165-170.
- Chatre, J. *et al.* (2014). European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(4), pp. 19-36.
- Cheung, G., Bae, J. e Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 12(1), pp. 547-569.
- Costa, A. R. *et al.* (2013). *Staphylococcus aureus* virulence factors and disease. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. A. Méndez-Vilas, ED.
- DGS (2014). Norma nº018/2014. *Direção Geral da Saúde*.
- DGS (2017). Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos. *Direção Geral da Saúde*.
- DGS (2018). Infecções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. *Direção Geral da Saúde*.
- Duin, D. e Paterson, D. L. (2021). Multidrug Resistant Bacteria in the Community: Na Update. *Infect Dis Clin North Am*. 34(4), pp. 1-15.
- Friedrich, A. W. (2019). Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr*, 169, pp. 23-30.
- Gordon, R. J. e Lowy, F. D. (2008). Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *MRSA Pathogenesis*, 46(5), pp. 350-359.
- Kong, C. *et al.* (2016). Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins*, 8(3), pp. 1-21.

- Kourtis, A. P. *et al.* (2019). Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(9), pp. 214-219.
- Lakhundi, S. e Zhng, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), pp. 1-103.
- Lee, A. S. *et al.* (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Review Disease Primers*. Vol. 4, nº 18033, pp. 1-23.
- Macal, C. M. *et al.* (2014). Modeling the transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a dynamic agent-based simulation. *Journal of translational medicine*, 12(1), 124.
- Okamo, B. *et al.* (2016). Prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* nasal carriage among pre-clinical and clinical medical students in a Tanzanian University. *BMC Research Notes*, 9, 47.
- Orlin, I. *et al.* (2017). Hospital clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are carried by medical students even before healthcare exposure. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 6(15), pp. 1-10.
- Pantosti, A. e Venditti, M. (2009). What is MRSA? *European Respiratory Journal*, 34(5), pp. 1190-1196.
- Popovich, K. J. *et al.* (2021). MRSA Transmission in Intensive Care Units: Genomic Analysis of Patients, Their Environments, and Healthcare Workers. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), pp. 1879-1887.
- Salage, T. O. *et al.* (2017). Fighting MRSA Infections in Hospital Care: How Organizational Factors Matter. *HSR: Health Services Research*, 52(3), pp. 959-983.
- Silva, V. *et al.* (2022). MRSA in Humans, Pets and Livestock in Portugal: Where We Came from and Where We Are Going. *Pathogens*, 11, 1110, pp. 1-15.
- Sousa, J. C. *et al.* (2016). *Antibióticos*. Edição Universidade Fernando Pessoa.
- Turner, N. A. *et al.* (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*, 17(4), pp. 203-218.