

Diana Beatriz Conceição Gomes

Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Instituições
Hospitalares Europeias

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Diana Beatriz Conceição Gomes

Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Instituições
Hospitalares Europeias

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Diana Beatriz Conceição Gomes

Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Instituições
Hospitalares Europeias

Diana Beatriz Conceição Gomes

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação
da Professora Doutora Elisabete Machado.

RESUMO

Staphylococcus aureus é uma bactéria de Gram positivo, que pode ser encontrada em cerca de 20-40% da população. É responsável por inúmeras infeções dos tecidos moles (piodermites superficiais, piodermites profundas) e infeções potencialmente fatais.

Após a descoberta da Penicilina G, a resistência a este antibiótico emergiu rapidamente em *S. aureus*, devido à produção de β -lactamases plasmídicas. Em alternativa, a meticilina começou a ser utilizada na prática clínica, sendo a única penicilina semissintética resistente às β -lactamases. Contudo, cerca de um ano mais tarde, foram isoladas as primeiras estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina, passando desta forma a designar-se de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina). A colonização de doentes por MRSA é altamente prevalente em todo o mundo.

Nesta revisão bibliográfica, avaliou-se, em termos epidemiológicos, a prevalência de colonização por MRSA nas unidades hospitalares europeias. Atualmente, as taxas de colonização por HA-MRSA têm vindo a diminuir na maioria dos países europeus, incluindo Portugal. Acredita-se que esta diminuição se deve à implementação de protocolos e normas de controlo e prevenção da transmissão de MRSA, como a implementação de rastreios de colonização por MRSA, descolonização e Precauções Básicas de Controlo de Infeção (PBCI). A disseminação de CA-MRSA é uma preocupação global, uma vez que se caracteriza por maior virulência, devido à capacidade de produção da toxina PVL e pelo facto de que esta estirpe se poder disseminar pelas unidades de cuidado de saúde. Isolados de MRSA em animais para consumo humano, LA-MRSA, principalmente em suínos, têm vindo a aumentar nos últimos anos devido ao uso excessivo de antibióticos na pecuária.

Este estudo concluiu que é essencial a realização de rastreios de colonização por MRSA na admissão para internamento e a procura de alternativas farmacológicas para a descolonização por MRSA, dado o aumento significativo nas resistências à mupirocina. Atualmente, encontram-se em desenvolvimento vacinas, podendo tornar-se numa medida eficaz de prevenção de colonização e infeção por MRSA.

Palavras-chave: HA-MRSA, β -lactâmicos, mupirocina, resistências, descolonização

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a Gram positive bacteria that can be found in about 20-40% of the population. It is responsible for numerous such (superficial pyodermitis, deep pyodermitis) and potentially fatal infections.

After the discovery of Penicilin G, resistance to this antibiotic quickly emerged in *S. aureus*, due to the production of plasmid β -lactamases. Alternatively, methicillin began being used regularly in clinical practice as it was the only semi-synthetic penicillin resistant to β -lactamases produced by *S. aureus*. However, about a year later, the first methicillin-resistant *S. aureus* strains were isolated, thus renamed MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Colonization of patients by MRSA is highly prevalent worldwide.

In this literature review, we evaluated, in epidemiological terms, the prevalence of colonization by MRSA in European hospitals. Currently, HA-MRSA colonization rates have been decreasing in most European countries, including Portugal. It is believed that this decline is due to the implementation of protocols and standards for the control and prevention of MRSA transmission, such as the implementation of MRSA colonization screenings, decolonization and Basic Infection Control Precautions (PBCI). The spread of CA-MRSA is a global concern as it is characterized by greater virulence due to the production capacity of the PVL toxin, and the fact that this strain can spread to health care units. MRSA isolates in animals for human consumption, LA-MRSA, have been increasing in recent years due to the excessive use of antibiotics in livestock, although the pig population is the main reservoir of LA-MRSA.

This study concluded that screening for MRSA colonization on hospital admissions and the search for pharmacological alternatives for MRSA decolonization is essential, as a significant increase in mupirocin resistant has been observed. Vaccines are currently under development and could become an effective measure to prevent colonization and infection by MRSA.

Keywords: HA-MRSA, β -lactams, mupirocin, resistances, decolonization

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecer à Professora Doutora Elisabete Machado por ter tornado possível a realização deste trabalho e por todo o apoio e disponibilidade que teve para comigo. Ao Professor Doutor João Carlos, por sempre se mostrar disponível, apoiando a realização desta dissertação.

Aos meus pais e à minha irmã. A minha grande base e o meu maior apoio. Obrigada por sempre acreditarem em mim. Tudo o que sou hoje, devo a vocês.

À Inês. A minha maior companheira nesta aventura, a felicidade e a festa, a força nos momentos mais difíceis e desesperantes. Obrigada pelas conversas e pelos sonhos partilhados. Obrigada por estes 5 maravilhosos anos. Continuaremos a caminhar lado a lado.

Ao Jorge e à Beatriz.

Às minhas 3 Anas (Raquel, Rita, Francisca).

Chegou ao fim esta grande aventura. Obrigada a todos.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ABREVIATURAS	xii
I. Introdução.....	1
1. Enquadramento geral	1
II. Desenvolvimento	3
1. <i>Staphylococcus aureus</i>	3
i. Classificação e características	3
ii. Fatores de virulência	4
2. Evolução da Resistência de <i>S. aureus</i> aos antibióticos β -Lactâmicos.....	5
3. <i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina (MRSA): Características de MRSA e Mecanismos de Resistência	8
4. Modo de transmissão de MRSA em unidades hospitalares.....	10
5. Relação entre colonização por MRSA e IACS	12
6. Colonização por MRSA.....	13
i. Fatores de risco predisponentes.....	13
ii. Epidemiologia da Colonização por MRSA	14

a. Epidemiologia em Portugal	14
b. Epidemiologia na Europa	18
iii. Deteção laboratorial da colonização por MRSA.....	22
7. Descolonização por MRSA	24
8. Alternativas às estratégias de descolonização por MRSA.....	28
i. Medidas preventivas adotadas.....	30
a. Gluconato de clorhexidina	32
9. Qual o impacto de MRSA na comunidade?.....	33
i. CA-MRSA.....	33
ii. LA-MRSA.....	37
10. Perspetivas futuras	39
i. Estará a visão terapêutica a mudar?.....	39
III. CONCLUSÃO.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43
ANEXOS.....	53
Anexo I – Esquema representativo da forma como os pacientes são orientados na admissão ao internamento hospitalar (Adaptado da Norma nº018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015, DGS).....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Variação da prevalência infeção por MRSA em Portugal (%) entre 1999-2016 (adaptado de Direção Geral de Saúde, 2017)	17
Figura 2: MRSA na Europa, 2013 (esquerda), 2016 (direita). As setas indicam os países onde a prevalência de infeções por MRSA tiveram maior alteração entre 2013 e 2016 (adaptado de Dados de vigilância EARS-Net, 2017).	19
Figura 3: Percentagem de isolados invasivos de MRSA na Europa em 2019 (adaptado de EARS-Net, 2020).	20
Figura 4: Prevalência de MRSA na comunidade em Portugal (1993-2016) (adaptado de (Almeida et al., 2021)).	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sensibilidade aos antibióticos em isolados de <i>Staphylococcus aureus</i> (adaptado de Cartwright et al., 2013).....	10
Tabela 2: Número total de isolados de <i>S. aureus</i> testados (N) e percentagem de fenótipos de MRSA (%) em Portugal entre 2015-2019 (adaptado de EARS-Net, 2020).	18
Tabela 3: Caracterização da colonização por MRSA dos pacientes admitidos nas unidades de cuidados intensivos no hospital Bichat Claude Bernard, durante o período de estudo de 19 anos (1997-2015) (adaptado de Jolivet et al., 2020).....	21

ABREVIATURAS

BHI	Brain Heart Infusion
CA- MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina associado à comunidade (do inglês <i>Community Associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
CHG	Gluconato de Clorohexidina
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês Deoxyribonucleic Acid)
EMRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistentes à Meticilina Epidémico (do inglês <i>Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
EUA	Estados Unidos da América
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FDA	Food and Drug Administration
IACS	Infeções Associadas a Cuidados de Saúde
IgG	Imunoglobulina G
LA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistentes à Meticilina Associado à Pecuária (do inglês <i>livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
MAS	Manitol salt agar
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistentes à Meticilina (do inglês <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Suscetível à Meticilina (do inglês <i>methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>)
PBP	Proteínas de Ligação à Penicilina

PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês Polymerase Chain Reaction)
PVL	Leucocidina Panton-Valentine
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SMI	Serviço de Medicina Intensiva
TG	Transglicolases
TP	Transpeptidases
UCIP	Unidade de Cuidados Intermediários Polivalente
UE	União Europeia
UV	Ultravioleta
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com Resistência Intermediária à Vancomicina (do inglês <i>vancomycin intermediate resistant Staphylococcus aureus</i>)
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Vancomicina (do inglês <i>vancomycin resistant Staphylococcus aureus</i>)

I. Introdução

1. Enquadramento geral

As infeções por *Staphylococcus* spp. são, atualmente, um dos maiores problemas da medicina moderna, devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos. O género *Staphylococcus* spp. pertence à família *Staphylococcaceae*. A maioria das espécies de *Staphylococcus* spp. são classificadas como agentes de infeções oportunistas frequentes e apenas duas são reconhecidas como patogénicos primários, sendo elas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus saprophyticus* (Ferreira e Sousa, 2000; Sousa *et al.*, 2016; Meng *et al.*, 2020).

O organismo humano encontra-se colonizado por uma complexa diversidade de microrganismos que ocupam uma área razoavelmente bem definida, com propriedades físico-químicas específicas, o Microbioma Humano (termo que não se refere apenas os microrganismos envolvidos, mas também abrange todas as suas atividades). Estes microrganismos podem interagir com o seu hospedeiro de forma comensal ou mutualística, não causando qualquer tipo de infeção (a associação do hospedeiro e do microrganismo é presumivelmente neutra, não são detetados nem benefícios nem malefícios), ou podem tornar-se patogénicos, quando têm acesso a tecidos estéreis ou quando existe uma alteração do equilíbrio habitual do Microbioma Humano (Ferreira e Sousa, 2000; Blum, 2017; Davenport *et al.*, 2017; Berg *et al.*, 2020).

Atualmente estão descritas 52 espécies de *Staphylococcus* spp. e 28 subespécies, sendo que a espécie clinicamente mais relevante é *Staphylococcus aureus*. Esta espécie está associada a diversas infeções da pele e de feridas cirúrgicas, pneumonias, endocardites e infeções sistémicas, entre outras. As apresentações clínicas daqui decorrentes podem dever-se à invasão bacteriana e posterior lesão dos tecidos ou devido à ação das suas toxinas (Ferreira e Sousa, 2000; Krismer *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2020).

Para além de causar infeções, *S. aureus* é também uma bactéria que pode ser encontrada no Microbioma comensal nasal em cerca de 20-40% da população no geral (a qual se encontra normalmente assintomática) (Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018). Também os pacientes hospitalizados, são, por norma, colonizados por esta bactéria, sendo que a probabilidade de aquisição de *S. aureus* na mucosa nasal está diretamente relacionada com o tempo de internamento. Assim, é também um dos agentes etiológicos

mais frequentes de infeções associadas a cuidados de saúde (IACS) (Ferreira e Sousa, 2000; Krismer *et al.*, 2017; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2020).

Os doentes colonizados por *S. aureus* que estejam hospitalizados e imunocomprometidos têm maior risco de desenvolver infeções sistémicas por este agente, comparativamente aos pacientes não colonizados. Por esta mesma razão, em muitos países, os pacientes considerados de risco para aquisição de infeção, são rastreados aquando da admissão no hospital, quanto à presença de *S. aureus*, mais concretamente *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Os pacientes que se encontrarem colonizados permanecem isolados até uma descolonização bem-sucedida, mas caso esta descolonização não seja eficaz, consideram-se portadores crónicos de MRSA (Ferreira e Sousa, 2000; Krismer *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2020).

No presente trabalho, procura-se compreender de que modo se processa a transmissão e colonização por MRSA em pacientes internados em unidades hospitalares, quais os processos de descolonização e os mais bem-sucedidos, quais os procedimentos que os hospitais europeus devem implementar perante pacientes colonizados por esta bactéria, e que medidas devem ser tomadas para levar a uma diminuição da prevalência de *S. aureus* resistentes à meticilina nas instituições hospitalares europeias.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica utilizou-se vários motores de busca para a pesquisa de artigos, como PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, desde o ano 1988 até ao ano 2021, tendo sido focada essencialmente entre os anos 2015 a 2021. Recorreu-se a artigos de anos anteriores pois remetem às primeiras classificações de *S. aureus* e para se obter maior detalhe epidemiológico. As palavras-chave usadas foram “*S. aureus*”, “MRSA”, “colonization”, “HA-MRSA”, “resistance”.

II. Desenvolvimento

1. *Staphylococcus aureus*

i. Classificação e características

O primeiro registo de *Staphylococcus aureus* retoma a 1880 quando Alexander Ogston o isolou a partir de uma ferida cirúrgica. A bactéria *Staphylococcus aureus* pertence à família *Staphylococcaceae*, apresentando-se como um coco de Gram positivo, com diâmetro de 0,5 a 1,5 μm , classificada como anaeróbia facultativa. As suas células crescem em agrupamentos irregulares, assemelhando-se desta forma a cachos de uva. Crescem em meios com elevado teor de cloreto de sódio e em temperaturas entre os 18°C e os 40°C e podem sobreviver em superfícies. *S. aureus* é não móvel, não esporulado, produtor de coagulase e capsulado (cápsula de natureza polissacarídica e não se expressa quando a bactéria é cultivada *in vitro*) (Ogston, 1881; Lowy, 1998; Ferreira e Sousa, 2000; Jenul e Horswill, 2019).

S. aureus apresenta uma parede celular espessa, essencial para a integridade, sobrevivência e crescimento celular, sendo também um dos principais alvos dos antibióticos. Além disto, a parede celular bacteriana desempenha um papel essencial na adesão e na interação microrganismo-hospedeiro, uma vez que esta está diretamente relacionada com a colonização dos tecidos do hospedeiro, bem como a ativação da resposta imune. É constituída essencialmente por peptidoglicano (responsável por manter a estabilidade osmótica bacteriana), proteína A (camada que envolve a parte externa do peptidoglicano), pelos ácidos teicóicos (moléculas polissacarídicas que se ligam covalentemente ao peptidoglicano, constituídas por resíduos de ribitol unidos por ligações fosfodiéster) e os ácidos lipoteicóicos (polímeros de fosfato de glicerol ligados à membrana celular) (Ogston, 1881; Lowy, 1998; Ferreira e Sousa, 2000; Romaniuk e Cegelski, 2015; Ingmer *et al.*, 2019; Jenul e Horswill, 2019; Sobral e Tomasz, 2019).

O Homem é um reservatório natural de *S. aureus*, já que 20-40% dos adultos saudáveis estão colonizados. Destes indivíduos colonizados, 10-20% estão colonizados de forma persistente. Esta colonização aumenta de forma proporcional o risco de infeções subsequentes. Esta bactéria é uma das principais causas de infeções em humanos, tendo uma elevada importância devido à sua capacidade de infeção e ao facto de ter uma grande capacidade de adaptação a diversos fatores. É uma das principais causas de IACS e de

infecções adquiridas na comunidade, nomeadamente piodermites superficiais, piodermites profundas, ou, no caso de invasão vascular, doenças eventualmente fatais, como é o caso de sépsis e subsequente choque séptico ou meningite, infecções de feridas pós-cirúrgicas e pneumonias (Lowy, 1998; Ferreira e Sousa, 2000; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Meng *et al.*, 2020).

ii. Fatores de virulência

As doenças causadas por *S. aureus*, são resultado da sua invasão e posterior lesão dos tecidos, ou então devido à ação das suas toxinas. As toxinas produzidas são o fator de virulência que mais contribui para a diversidade e gravidade das infecções. Estas toxinas são proteínas secretadas pela bactéria na matriz extracelular e muitas, para além de serem responsáveis pela invasão do hospedeiro por *S. aureus*, contribuem também para o crescimento bacteriano através da aquisição de nutrientes essenciais ao corpo humano, como é o caso do ferro (Ferreira e Sousa, 2000; Kong *et al.*, 2016).

Das toxinas mais comuns encontram-se quatro hemolisinas (α , β , λ e δ) tendo ação hemolítica, uma Leucocidina *Panton-Valentine* (PVL) (que provoca a lise dos glóbulos brancos), toxinas exfoliativas (A e B) responsáveis pela síndrome da pele escaldada que afeta principalmente recém-nascidos e bebés, e oito enteroroxinas (A, B, C, D, E, F, G e H) estáveis a elevadas temperaturas e por isso, frequentemente responsáveis por intoxicações alimentares e seus sintomas (principalmente vômitos e diarreias) (Ferreira e Sousa, 2000; Kong *et al.*, 2016).

De entre estas enterotoxinas enumeradas, é de salientar a enterotoxina F, TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin-1*), recentemente designada por *Staphylococcal Enterotoxin-like*, dado a falta de atividade emética desta toxina comparativamente às restantes enterotoxinas, possivelmente pelo facto desta toxina apresentar menor estabilidade a temperaturas elevadas. É responsável pela síndrome do choque tóxico, com grande taxa de mortalidade, uma consequência da estimulação da libertação de quimiocinas (subfamília de citocinas¹ que regulam ou medeiam condições inflamatórias). Neste caso os efeitos sistémicos da toxina têm mais relevância do que efetivamente os seus efeitos

¹ Citocinas são proteínas secretadas, que ativam e mediam a comunicação entre células imunológicas, regulam a hematopoiese e as respostas imunológicas durante a inflamação (Legler e Thelen, 2016).

locais no intestino (Ferreira e Sousa, 2000; Kong *et al.*, 2016; Legler e Thelen, 2016; Fisher *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018).

Para além das toxinas, existem outros fatores responsáveis pela virulência de *Staphylococcus aureus*, como é o caso das enzimas e de proteínas da superfície (proteína A, fatores de aglutinação, proteínas de ligação à fibronectina, adesinas do colagénio). As enzimas mais relevantes são a coagulase, lípase, fibrinolisinase e hialuronidase. A coagulase vai ativar a protrombina, convertendo o fibrogénio em fibrina que se vai depositar junto da bactéria, impedindo a fagocitose, e permitindo desta forma a invasão no hospedeiro e nos seus tecidos. Estas enzimas atuam essencialmente na degradação de moléculas presentes no hospedeiro (por exemplo, a fibrinolisinase vai ativar o plasminogénio), ou interferindo nas cascatas de sinalização e nas vias metabólicas. O facto de *Staphylococcus aureus* ser uma bactéria capsulada também lhe confere maior virulência, pois a presença da cápsula, de natureza polisacarídica, vai inibir a opsonização e a fagocitose, permitindo deste modo a invasão da bactéria no hospedeiro (Lowy, 1998; Ferreira e Sousa, 2000; Kong *et al.*, 2016).

2. Evolução da Resistência de *S. aureus* aos antibióticos β -Lactâmicos

Os β -lactâmicos são um grupo de antibióticos que tem na sua estrutura química um anel β -lactâmico, que aparece fundido a estruturas cíclicas. Para que se mantenha a atividade de todos os β -lactâmicos, é necessário que o anel β -lactâmico permaneça íntegro, pois a hidrólise deste anel, seja pela ação de β -lactamases ou de ácidos, anula de forma completa a ação bactericida do antibiótico (Osswald e Guimarães, 2001; Sousa *et al.*, 2016).

Após a descoberta acidental da Penicilina G (benzilpenicilina), por Fleming em 1928, e a sua posterior introdução na prática clínica, houve uma diminuição significativa da taxa de mortalidade por infeções sistémicas causadas por *S. aureus*. Contudo, a resistência a este antibiótico emergiu rapidamente em *S. aureus*, devido à produção de β -lactamases (penicilinasas) plasmídicas. Depois da descoberta desta resistência, foi crucial a procura de novos antibióticos (Ford, 2018; Lakhundi e Zhang, 2018).

No ano de 1959, a meticilina começou a ser utilizada na prática clínica para tratar infeções por *S. aureus* resistentes à Penicilina G. A meticilina foi introduzida na prática clínica

como sendo a única penicilina semissintética resistente às β -lactamases, uma vez que continha no seu anel amina novos radicais que impediam que as β -lactamases se ligassem ao anel β -lactâmico (Sousa *et al.*, 2016; Ford, 2018; Lakhundi e Zhang, 2018).

A meticilina é uma penicilina semissintética de espectro reduzido. A sua atividade antibacteriana é bactericida e resulta da inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular das bactérias, pois acila os quatro PBPs² nativos (PBP1, PBP2, PBP3, PBP4) de *S. aureus*. Apresenta resistência às β -lactamases estafilocócicas (devido aos volumosos radicais que foram adicionados à penicilina, bloqueando o acesso das β -lactamases ao anel β -lactâmico), tendo grande afinidade para PBP1 e PBP3 de *S. aureus*. Apresenta instabilidade em soluções ácidas, condicionando desta forma o seu uso pela via oral. Assim, este antibiótico é administrado parenteralmente. Em termos de farmacocinética, a meticilina apresenta boa difusão nos fluidos e tecidos do organismo, todavia não apresenta boa difusão nos fluidos das articulações e nos fluidos oculares, não atravessa facilmente a barreira prostática e não ultrapassa a barreira hematoencefálica na ausência de inflamação (Osswald e Guimarães, 2001; Chan *et al.*, 2016; Sousa *et al.*, 2016).

Em 1960, no Reino Unido, foram isoladas as primeiras estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), que continham o gene *mecA*, conferindo resistência a todos os antibióticos β -lactâmicos, até então existentes. Nessa altura, esta antibioterapia (uso de meticilina) era amplamente utilizada, porém, devido à sua elevada toxicidade e à emergência de estirpes MRSA deixou de ser considerada para tratamento de primeira linha. Como qualquer fármaco, apresenta alguns efeitos secundários, tais como supressão da medula óssea, nefrite intersticial e feblites (devido à sua via de administração). Em doentes com insuficiência renal pode também ocorrer uma maior concentração plasmática do antibiótico. Não é atualmente comercializada em Portugal, tendo sido substituída por penicilinas semelhantes e mais estáveis, como a dicloxacilina e flucloxacilina (penicilinas semissintéticas de espectro reduzido, denominadas de isoxazolilpenicilinas) (Boyce *et al.*, 2005; Sousa *et al.*, 2016; Foster, 2017; Lee *et al.*, 2018).

² PBPs (proteínas de ligação à penicilina) participam na síntese da parede celular bacteriana (Chan *et al.*, 2016).

Após o aparecimento de MRSA, foi crucial a procura por uma nova terapêutica. Por esta mesma razão, foi implementado o uso da vancomicina (antibiótico glicopéptido) que inibe a biossíntese da parede celular. Devido às suas características, este foi utilizado durante vários anos no tratamento de infeções causadas por MRSA. Após vários anos da sua utilização, na prática clínica, verificou-se, através de isolados de MRSA, uma diminuição da sensibilidade à vancomicina, passando a designar-se de VISA (*Staphylococcus aureus* com resistência intermédia à vancomicina). No início do ano 2002, nos EUA, surgiram as primeiras estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA), sendo esta resistência mediada pela presença do operão *vanaA*, inicialmente presente em *Enterococcus* (Gardete e Tomasz, 2014; Sousa *et al.*, 2016; McGuinness *et al.*, 2017; Morrisette *et al.*, 2020).

As estirpes VRSA ainda permanecem raras, com apenas alguns casos confirmados em todo o mundo (estes casos são principalmente nos EUA). Em Portugal, o primeiro caso confirmado de VRSA ocorreu em 2013, numa mulher de 74 anos com diabetes *mellitus*, insuficiência renal crónica exigindo hemodiálise e com doença arterial periférica que levou a amputação de dois dedos. Culturas do local da ferida infetada foram realizadas anteriormente, onde se detetou *Pseudomonas aeruginosa* e também MRSA suscetível à vancomicina. A ferida foi tratada posteriormente com vancomicina e amicacina (antibiótico aminoglicosídeo). Do mesmo local anatómico, mais tarde, foi isolada uma estirpe VRSA. Para além da resistência à vancomicina, este isolado era também resistente a outros antibióticos (nomeadamente eritromicina, gentamicina, clindamicina e ciprofloxacina), apresentando suscetibilidade a tetraciclinas, mupirocina, ácido fusídico, linezolid, rimfapicina, cloranfenicol, cotrimoxazol e daptomicina (Melo-Cristino *et al.*, 2013; Gardete e Tomasz, 2014; Sousa *et al.*, 2016).

Recentemente, surgiram novas alternativas terapêuticas para infeções por MRSA no grupo dos antibióticos β -lactâmicos. As cefalosporinas de 5^a geração (ceftarolina e ceftobripole) foram introduzidas na prática clínica para o tratamento de infeções causadas por *S. aureus* resistentes à metilina, uma vez que têm uma elevada afinidade para o PBP2a de MRSA, tendo, por esta mesma razão, sucesso clínico (Foster, 2017; Lupia *et al.*, 2020).

3. *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA): Características de MRSA e Mecanismos de Resistência

As infecções causadas por MRSA constituem um grave problema a nível mundial, causando essencialmente infecções associadas a cuidados de saúde, mais especificamente a nível hospitalar - HA-MRSA (*Hospital-Acquired MRSA*). Portugal é um dos países europeus com maior incidência de MRSA em unidades hospitalares, sendo que as infecções por MRSA adquiridas na comunidade – CA-MRSA (*Community-Acquired MRSA*) estão a ter um elevado crescimento em todos os países europeus (Struelens e Monnet, 2010; Sousa *et al.*, 2016; Kevorkijan *et al.*, 2018; Rodrigues *et al.*, 2020; Borg e Camilleri, 2021).

A resistência aos antibióticos é, atualmente, um grave problema a nível mundial com o elevado crescimento de estirpes bacterianas resistentes a um amplo espectro de antibióticos, como é o caso de *S. aureus*. As falhas no tratamento representam enormes custos para os hospitais (custos médicos e humanos). Os mecanismos gerais descritos de resistência nas bactérias aos antibióticos β -lactâmicos incluem: produção de β -lactamases (por exemplo ESBLs, AmpC e Carbapenemases), aquisição de PBP2a com baixa afinidade para praticamente todos os β -lactâmicos, alteração da estrutura dos PBPs nativos, bombas de efluxo e impermeabilização da membrana externa (Otto, 2013; Sousa *et al.*, 2016; Foster, 2017).

Para exercerem a sua atividade antibacteriana os β -lactâmicos têm de atravessar a parede celular da bactéria e acilar os PBPs nativos da mesma, que se encontram localizadas no folheto externo da membrana citoplasmática. A inativação dos PBPs vai levar à paragem da síntese da parede celular, impedindo a sua formação. Uma vez que os β -lactâmicos atuam nos PBPs, dos quais fazem parte as enzimas transglicolases (TG) e transpeptidases (TP), responsáveis pela promoção das ligações glicosídicas e peptídicas na biossíntese do peptidoglicano, respetivamente, estes antibióticos são responsáveis pela paragem da biossíntese da parede celular bacteriana, levando consequentemente à lise da bactéria (Sousa *et al.*, 2016; Foster, 2017; Mcewen e Collignon, 2018).

Algumas estirpes de *S. aureus*, além dos PBPs nativos que participam na síntese da parede celular bacteriana, adquiriram um PBP adicional e, devido a esta alteração, estas estirpes

passaram a designar-se MRSA, uma vez que este PBP adicional conferia a *Staphylococcus aureus* resistência à meticilina, embora hoje se saiba que confere resistência a praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos. A aquisição do PBP adicional deve-se à presença do gene *mecA*, que codifica o PBP2a (PBP adicional). Este gene está integrado num complexo designado de SCCmec (*Staphylococcus Cassette Chromosome mec*) e é constituído pelo gene estrutural *mecA* e por dois genes reguladores *mecI* e *mecR1* que controlam a transcrição do gene *mecA* que posteriormente irá levar à produção da proteína PBP2a. Recentemente foi descrito um outro gene, designado *mecC*, que irá ser abordado mais à frente em pormenor (Sousa *et al.*, 2016; Foster, 2017; Lee *et al.*, 2018; Yinduo, 2020).

O complexo SCCmec é um elemento genético que pode ser mobilizado, sendo que esta mobilidade é-lhe conferida pelos elementos genéticos móveis onde está inserido, como por exemplo plasmídeos. Este elemento genético vai permitir maior capacidade de transmissão horizontal intra e inter-espécies, e a presença dos genes *mecA* ou *mecC* vai justificar a resistência da bactéria a praticamente todos os β -lactâmicos. Os plasmídeos contendo o complexo SCCmec também contêm geralmente outros genes responsáveis pela resistência a antibióticos de várias classes e genes de virulência. A aquisição daquele PBP adicional foi o fator crucial para a resistência adquirida ao antibiótico meticilina e à maioria dos antibióticos β -lactâmicos, uma vez que os 4 PBPs nativos de *S. aureus* são inibidos pelos β -lactâmicos, mas o PBP2a não, assegurando desta forma a sobrevivência de MRSA. Esta resistência acontece para a maioria dos antibióticos desta classe, exceto para a ceftarolina e ceftobripole, pois estas cefalosporinas de quinta geração sintéticas inativam os PBPs nativos e também o PBP2a, não permitindo desta forma a sobrevivência de MRSA (Forbes *et al.*, 2008; Sousa *et al.*, 2016; Foster, 2017; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Lupia *et al.*, 2020).

Presentemente, estão descritos 32 alelos do gene *mecA*, sendo que as estirpes mais comuns de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina apresentam o gene *mecA* clássico. Tal como referido, recentemente, foi descrito um outro gene, designado *mecC*, que tem 70% de homologia com o gene *mecA*, localizado numa nova estrutura do complexo SCCmec (SCCmec XI). O gene *mecC*, para além de ter sido encontrado em humanos, foi também encontrado numa alargada variedade de espécies hospedeiras (animais domésticos, animais de estimação) e águas residuais. Estudos indicam que os

isolados das estirpes de MRSA que contenham o gene *mecC* são, na sua maioria, suscetíveis à oxacilina e resistentes à cefoxitina (88,7% dos isolados de MRSA *mecC* positivo, apresentaram suscetibilidade à oxacilina e resistência à cefoxitina), e apenas alguns apresentam resistência a ambos os antibióticos (Tabela 1). Foi realizada a indução com cefoxitina, como método de deteção laboratorial de MRSA, uma vez que este induz a expressão do gene *mecA* e do gene *mecC* (Cartwright *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2016; Ford, 2018; Meng *et al.*, 2020; Yinduo, 2020).

Tabela 1: Sensibilidade aos antibióticos em isolados de *Staphylococcus aureus*
(adaptado de Cartwright *et al.*, 2013)

Isolados de <i>S. aureus</i>	Total de isolados	Oxacilina S e Cefoxitina R (S/R)	Oxacilina R e Cefoxitina (R/R)	Oxacilina S e Cefoxitina R (S/R)	Oxacilina S e Cefoxitina S (S/S)
<i>MRSA mecC</i> positivo	62	55/62 (88.7)	7/62 (11.3)	0/62 (0)	0/62 (0)
<i>MRSA mecA</i> positivo	455	2/455 (0.9)	446/455 (98.0)	5/455 (1.1)	0/454 (0)
<i>MSSA mecA e mecC</i> negativo	379	0/379 (0)	0/379 (0)	4/379 (1.1)	375/379 (98.9)

4. Modo de transmissão de MRSA em unidades hospitalares

O tempo de internamento de um paciente numa unidade hospitalar está diretamente relacionado com o aumento da probabilidade de aquisição de MRSA (HA-MRSA), acreditando-se que esta bactéria possa sobreviver em meio hospitalar entre sete dias a sete meses (Facciola *et al.*, 2019; Loke *et al.*, 2019).

Estima-se que um internamento que dure três ou mais semanas aumenta significativamente o risco de colonização por MRSA. Existem diversos modos de transmissão, direta ou indireta, em unidades hospitalares. O uso de equipamento invasivo como cateteres, alimentação enteral, realização de tratamentos como hemodiálise e ventilação invasiva, entre outros, podem aumentar o risco de colonização por MRSA. A pele também poderá ser um meio de transmissão de MRSA, aquando da colocação de um cateter, por exemplo, caso não seja sujeita a uma higienização adequada antes do

procedimento, permitindo, desta forma, a entrada de bactérias da flora comensal na corrente sanguínea. Outras situações, como endocardite infecciosa nosocomial (infecção adquirida durante o internamento hospitalar) e infeções de feridas cirúrgicas aumentam significativamente este risco dado que são infeções que diminuem a resposta imunológica e o seu tratamento consiste na administração de antibióticos de largo espectro. Outro fator relevante é a admissão de um paciente num quarto que tenha sido anteriormente ocupado por um paciente infetado por MRSA, ficando aquele em maior risco à colonização por estas estirpes bacterianas multirresistentes, uma vez que a bactéria pode manter-se viável em superfícies (como cabeceiras das camas, puxadores das portas, entre outros) (DGS, 2007; Lakhundi e Zhang, 2018; Loke *et al.*, 2019).

As superfícies que podem estar mais contaminadas com MRSA são as que estão em maior contato com os pacientes, como as cabeceiras das camas, mesas, puxadores das portas, torneiras. Todas estas superfícies são consideradas facilmente contamináveis e acarretam um elevado risco de transferência de MRSA, uma vez que são de contacto relativamente fácil para diversas pessoas num curto espaço de tempo. Contudo, nos doentes que recebem cuidados de saúde, especialmente em internamentos prolongados, o maior fator de risco para aquisição de MRSA são as mãos dos profissionais de saúde, quer por contacto direto ou indireto com os pacientes (DGS, 2017; Facciola *et al.*, 2019).

Estes riscos de colonização por MRSA dizem não só respeito aos doentes, mas também aos profissionais de saúde. A exposição destes profissionais a pacientes colonizados e/ou infetados por MRSA representa um elevado fator de risco, caso não sejam asseguradas todas as medidas de segurança previstas nestes casos. Além da exposição aos doentes, também a exposição a determinados ambientes, como por exemplo unidades de internamento onde se prestam cuidados de saúde intensivos, aumentam a probabilidade destes profissionais de saúde poderem ficar colonizados por MRSA. É importante referir que os contactos com fontes contaminadas podem levar a colonizações e infeções assintomáticas, contribuindo para o agravamento da transmissão da bactéria, tanto dentro do hospital como na comunidade (Lakhundi e Zhang, 2018; Loke *et al.*, 2019; Moschou *et al.*, 2020; Negrinho *et al.*, 2020).

5. Relação entre colonização por MRSA e IACS

Na década de 1980, HA-MRSA representou uma séria preocupação nos ambientes hospitalares de todo o mundo, e a disseminação de MRSA entre os diversos países foi frequentemente relatada. A colonização por MRSA foi e continua a ser altamente prevalente a nível mundial. Os pacientes que se encontram colonizados por MRSA à admissão para internamento em unidades hospitalares ou que adquirem esta colonização durante o internamento, têm maior probabilidade de desenvolver uma posterior infeção por MRSA. Estas infeções são designadas de infeções associadas a cuidados de saúde (IACS) (DGS, 2007; Aires-de-Sousa, 2017; Kalligeros *et al.*, 2019).

As infeções associadas a cuidados de saúde referem-se a infeções adquiridas pelos doentes no decorrer da prestação de cuidados de saúde quer em regime de internamento (em hospitais ou outras instituições), quer em regime de ambulatório. A probabilidade de adquirir este tipo de infeções aumenta caso estes cuidados envolvam procedimentos mais invasivos (nomeadamente colocação de cateteres intravenosos, algaliação, ventilação invasiva), uso de terapêutica antibiótica mais agressiva, uso de terapêutica imunossupressora e/ou internamentos repetidos e prolongados (DGS, 2007).

As IACS são um grave problema em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um em cada quatro doentes internados numa Unidade de Cuidados Intensivos tem uma probabilidade acrescida em adquirir uma IACS (DGS, 2007). Estas infeções são, muitas das vezes, responsáveis pelo aumento do tempo de internamento, agravando desta forma os gastos em saúde e em recursos humanos. Para além disto, as IACS levam a um aumento da morbilidade e da mortalidade. Estas infeções são atualmente um dos problemas mais preocupantes em toda a Europa, uma vez que têm uma prevalência entre os 5% e os 10% a nível hospitalar (DGS, 2007, 2017; Lakhundi e Zhang, 2018).

A relação entre colonização por MRSA e subsequente desenvolvimento de infeção foi estudada em vários ambientes de saúde, inclusive nas unidades de queimados, onde os doentes estão mais suscetíveis à entrada de microrganismos, uma vez que a integridade estrutural da pele se encontra comprometida. Aqui, verificou-se que um doente colonizado por MRSA desenvolve mais complicações médicas e aumento do tempo de internamento, comparativamente a um doente que não se encontre colonizado a nível

nasal (local preferencial para colonização) por MRSA. Embora tenha havido uma diminuição recente das infecções associadas a cuidados de saúde, causadas por MRSA, a elevada mortalidade atribuível a IACS por MRSA permanece mais elevada do que quando comparada a outros microrganismos multirresistentes (Nelson *et al.*, 2018; Kalligeros *et al.*, 2019).

Estudos recentes mostram que mais de 60% das infecções por MRSA ocorrem após o internamento nas unidades hospitalares, sendo uma consequência da colonização por estas estirpes. Um estudo realizado entre os anos 2008 a 2015, avaliou a colonização por MRSA e o risco de infecção antes e depois da alta hospitalar. Foram objetivos desta análise esclarecer se havia diferenças nas taxas de infecção por MRSA entre: i) pacientes não colonizados na admissão ao internamento; ii) pacientes colonizados na admissão ao internamento; e iii) pacientes colonizados durante o internamento. No geral, 7,3% já se encontravam colonizados na admissão do internamento, cerca de 1% adquiriu MRSA durante o internamento, e 91,6% dos pacientes que não estavam colonizados à admissão não foram colonizados durante o internamento hospitalar. O risco de infecção por MRSA antes da alta hospitalar para pacientes colonizados em relação aos pacientes não colonizados foi entre 11,7% e 60,3% (Nelson *et al.*, 2018).

A colonização por MRSA aumenta o risco de desenvolver infecção por MRSA, por esta mesma razão é importante descolonizar e/ou monitorizar (para os pacientes em que a descolonização não seja bem-sucedida) estes pacientes de forma a minimizar o desenvolvimento de posteriores infecções, que ainda têm uma elevada taxa de mortalidade e morbidade. Para além do risco de colonização dos pacientes quando expostos a unidades hospitalares, também os profissionais de saúde (enfermeiros, médicos, técnicos, auxiliares de saúde) encontram-se mais predispostos a adquirir MRSA (Lakhundi e Zhang, 2018; Nelson *et al.*, 2018; Ochotorena *et al.*, 2019; Moschou *et al.*, 2020).

6. Colonização por MRSA

i. Fatores de risco predisponentes

Os fatores de risco associados à colonização por MRSA são diversos, sendo na sua maioria conhecidos. Estes fatores de risco podem estar relacionados com idade avançada

(uma consequência do aumento do número de internamento), sexo masculino (de acordo com os vários estudos analisados, o sexo masculino está mais predisposto na aquisição de MRSA), tempo de exposição hospitalar (internamentos prolongados; profissionais de saúde no seio das suas funções), cirurgias, hemodiálise, utilização de equipamentos invasivos (cateteres, medicação intravenosa, intubação endotraqueal), doenças crónicas subjacentes (como por exemplo diabetes mellitus) e todos os fatores/patologias que comprometam, de alguma forma, o sistema imunológico. A terapia anterior com antibióticos (fluoroquinolonas de largo espectro, cefalosporinas de terceira geração e glicopéptidos) nos doze meses anteriores à admissão hospitalar, mostrou ser um fator de risco importante para a aquisição de MRSA. Os profissionais de saúde podem ser um foco de disseminação de MRSA nas unidades hospitalares, uma consequência da transmissão cruzada entre pacientes. Consequentemente, poderão também ser um foco de transmissão de MRSA na comunidade (Lekkerkerk *et al.*, 2017; Loke *et al.*, 2019; Kistler *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020).

Outros fatores como o histórico de viagens, principalmente para países com maior incidência de MRSA, são referidos como um potencial fator de risco para a colonização por MRSA, dado que pode resultar numa maior exposição à bactéria pelas visitas e contacto próximo com familiares ou outros indivíduos. Este fator ainda se torna mais significativo quando se trata de países com elevada incidência de CA-MRSA (Steed *et al.*, 2014; Lekkerkerk *et al.*, 2017).

A exposição aos fatores de risco mencionados anteriormente são potenciais causas para a colonização por MRSA. Está descrito que, na maioria dos casos, esta colonização precede o desenvolvimento de infeção por MRSA (Lee *et al.*, 2018; Kistler *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020).

ii. Epidemiologia da Colonização por MRSA

a. Epidemiologia em Portugal

Os profissionais de saúde, são, na sua maioria, um dos principais vetores de transmissão e disseminação de MRSA dentro das unidades hospitalares, bem como na comunidade. Um estudo conduzido entre os anos 2012 e 2016 em 47 estudantes de enfermagem

portugueses, concluíram que 19 estudantes (40%) ficaram colonizados por *S. aureus* no decorrer da sua aprendizagem na prática clínica, sendo que, 5 destes alunos ficaram colonizados por MRSA. Em 2020, foi realizado um estudo, onde se avaliou a taxa de colonização por MRSA em profissionais de saúde na zona centro de Portugal. As amostras obtidas foram de exsudado nasal e das 271 amostras, 24% foram positivas para a presença de *Staphylococcus aureus* e 3,30% das amostras foram positivas para *S. aureus* resistentes à metilina. Os serviços do hospital onde se verificou maior prevalência de colonização por MRSA nos profissionais de saúde foram as unidades de cirurgia e unidade de medicina geral. Isto pode dever-se ao facto de que, na sua maioria, os pacientes que aqui se encontram são pacientes imunodeprimidos e com fatores de risco para a aquisição de MRSA (internamentos longos, terapêutica com antibióticos), transmitindo a bactéria para os profissionais de saúde no seio das suas funções (Dulon *et al.*, 2011; Conceição *et al.*, 2017; Negrinho *et al.*, 2020; Rodrigues e Coelho, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020).

Entre 2003 e 2005, no Hospital Santo António, no Porto, foi realizada uma investigação com o objetivo de avaliar a epidemiologia da colonização nasal por MRSA, em pacientes e em profissionais de saúde. Este estudo ocorreu em duas enfermarias com grande prevalência de MRSA, a enfermaria de cirurgia vascular e a enfermaria de endocrinologia, tendo sido realizadas três pesquisas de prevalência de MRSA nasal por ano. Nesta análise participaram 276 indivíduos (126 profissionais de saúde e 150 pacientes), sendo que no final do estudo, 5,1% (4,8% corresponderam a profissionais de saúde) foram identificados como portadores nasais de MRSA, dos quais 5,7% foram identificados na enfermaria de cirurgia vascular e 4,0% na enfermaria de endocrinologia (Amorim *et al.*, 2009; DGS, 2017).

No ano de 2007, iniciou-se um estudo no Hospital Pedro Hispano, no Porto, tendo como objetivo a implementação de estratégias multimodais neste hospital que visaram o controlo da transmissão e disseminação de MRSA e estudo do seu impacto. O procedimento foi baseado na realização de rastreios ativos de colonização por MRSA, principalmente nos grupos de risco tais como pacientes com historial de colonização ou infeção por MRSA, pacientes com historial de internamentos anteriores em unidades hospitalares e pacientes provenientes de outras instituições de cuidados de saúde e lares. Além dos rastreios, este procedimento também englobou o isolamento dos pacientes testados positivos, tanto para infeção como para colonização por MRSA. A

descolonização só foi feita em determinados grupos de pacientes, como doentes provenientes dos Serviços de Medicina Intensiva (SMI) e Unidades de Cuidados Intermediários Polivalentes (UCIP), ou em pacientes com casos particulares, onde este procedimento era justificável, como por exemplo pacientes que tinham tido anteriormente infeções por MRSA. Neste estudo, a eficácia da descolonização foi avaliada através da realização de três rastreios de monitorização (o primeiro 48h após o fim do processo de descolonização, e os dois seguintes nas semanas subsequentes, com intervalos semanais) (DGS, 2014; Peres *et al.*, 2014).

A de proporção de infeção e colonização por MRSA foi avaliada nos cinco anos após a implementação destas medidas. Em 2007, a proporção de infeção e colonização de isolados MRSA foi cerca de 66%, em 2008 houve uma pequena diminuição nestes valores para 62% de isolados de MRSA, tendo ocorrido um aumento deste valor para 65% no ano de 2009 (este aumento pode ser justificado pela falha da aplicação dos protocolos implementados, nomeadamente, falhas na identificação de pacientes isolados, falhas no procedimento na realização de rastreios). Em 2010, 2011 e 2012 os valores diminuíram para cerca de 57%. A estratégia implementada mostrou ser eficaz na diminuição da proporção de MRSA neste hospital, onde MRSA é endémico (DGS, 2014; Peres *et al.*, 2014).

Em Portugal, um dos países com valores de prevalência mais elevados de MRSA em unidades hospitalares, a percentagem de infeção por esta estirpe tem vindo a diminuir desde 2011, onde apresentava valores de cerca de 54,6%. Em 2016, verificou-se uma descida de cerca de 20%, tendo apresentado valores de 43,6% (Figura 1) (DGS, 2017).

Os resultados decrescentes observados na Figura 1, terão por base a implementação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) e da Norma nº 018/2014 da Direção Geral de Saúde “*Prevenção e Controlo de Colonização e Infeção por Staphylococcus aureus Resistentes à Meticilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados*” (Anexo I) (DGS, 2014, 2017).

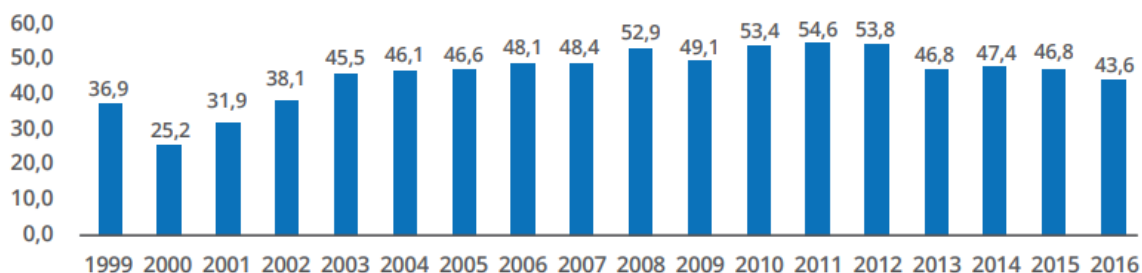


Figura 1: Variação da prevalência infecção por MRSA em Portugal (%) entre 1999-2016 (adaptado de Direção Geral de Saúde, 2017)

De acordo com o último relatório EARSS publicado a novembro de 2020, a percentagem de infeções associadas a isolados de MRSA, em termos gerais, em Portugal, tem vindo a diminuir desde 2015. Em 2019, últimos dados relatados, apresentava valores de 34,8% (Tabela 2), o que mostra uma diminuição de sensivelmente 10% de isolados de MRSA envolvidos em infeção, em Portugal, em quatro anos (2015-2019) (EARS-Net, 2020).

Em Portugal, apesar de se verificar uma diminuição seguida de estabilização, da prevalência de HA-MRSA, nos últimos anos, tem-se vindo a descrever um aumento preocupante de CA-MRSA que irá ser analisado mais à frente (Lakhundi e Zhang, 2018).

De acordo com os dados anteriormente referidos, verifica-se que a prevalência de infeções por MRSA em Portugal tem vindo a diminuir desde 2011, contudo ainda se encontra com valores elevados comparativamente com os restantes países europeus, que avaliar-se-ão em seguida (DGS, 2017; EARS-Net, 2020).

Tabela 2: Número total de isolados de *S. aureus* testados (N) e percentagem de fenótipos de MRSA (%) em Portugal entre 2015-2019 (adaptado de EARS-Net, 2020).

		2015		2016		2017		2018		2019		Tendência
Espécie bacteriana	Agente	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	2015-2019
<i>S. aureus</i>	MRSA	3619	46.8	3454	43.6	3728	39.2	3810	38.1	3265	34.8	< *

* < representa a diminuição da percentagem de infeções associadas a MRSA entre os anos 2015 e 2019

b. Epidemiologia na Europa

O aparecimento e disseminação de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina tem sido um dos principais problemas de saúde na Europa. A epidemiologia da colonização e infeção por MRSA não é igual por todo o continente europeu, apresentando uma notável variação geográfica (Lee *et al.*, 2018; DGS, 2019).

Entre os países onde existe uma maior prevalência de infeções por HA-MRSA destacam-se Portugal, Itália, Espanha, Grécia, Malta e Croácia. A presença de estirpes de MRSA é bastante prevalente de norte a sul da Europa, contudo os países mais a sul e leste apresentam percentagens entre os 25-50%, em comparação com países do norte do continente europeu como Noruega, Suécia e Dinamarca, que apresentam valores mais baixos (Figura 2). De forma geral, estes valores tenderam a diminuir entre os anos 2013 e 2016, o que pode dever-se à implementação de planos de controlo de MRSA. Contudo, ainda se verifica que cerca de trinta países europeus apresentam percentagens acima dos 25% (Figura 2) (Campanile *et al.*, 2009; EARS-Net, 2017, 2020; Lee *et al.*, 2018).

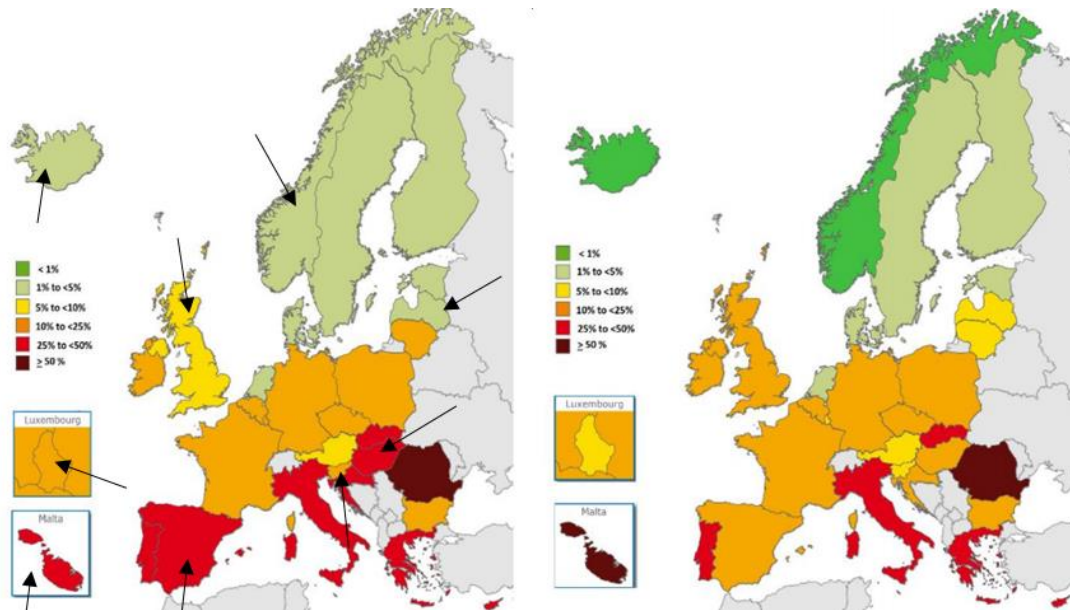


Figura 2: MRSA na Europa, 2013 (esquerda), 2016 (direita). As setas indicam os países onde a prevalência de infecções por MRSA tiveram maior alteração entre 2013 e 2016 (adaptado de Dados de vigilância EARS-Net, 2017).

De acordo com os últimos dados do relatório anual do ERAS-Net, publicado em novembro de 2020, houve uma diminuição de infecções por MRSA na maioria dos países europeus, de 19,0% em 2015 para 15,5% em 2019. De acordo com a avaliação de relatórios anteriores, têm-se vindo a verificar uma estabilização ou diminuição das percentagens de MRSA na maioria dos países europeus. Muitos destes países adotaram orientações e desenvolveram estratégias de prevenção da propagação destas estirpes. Contudo, ainda se verifica uma elevada percentagem de MRSA em vários países a sul e leste da Europa (Figura 3) o que indica que há uma necessidade de medidas mais eficazes para o controlo de MRSA na UE (União Europeia) (DGS, 2017; EARS-Net, 2017, 2020).

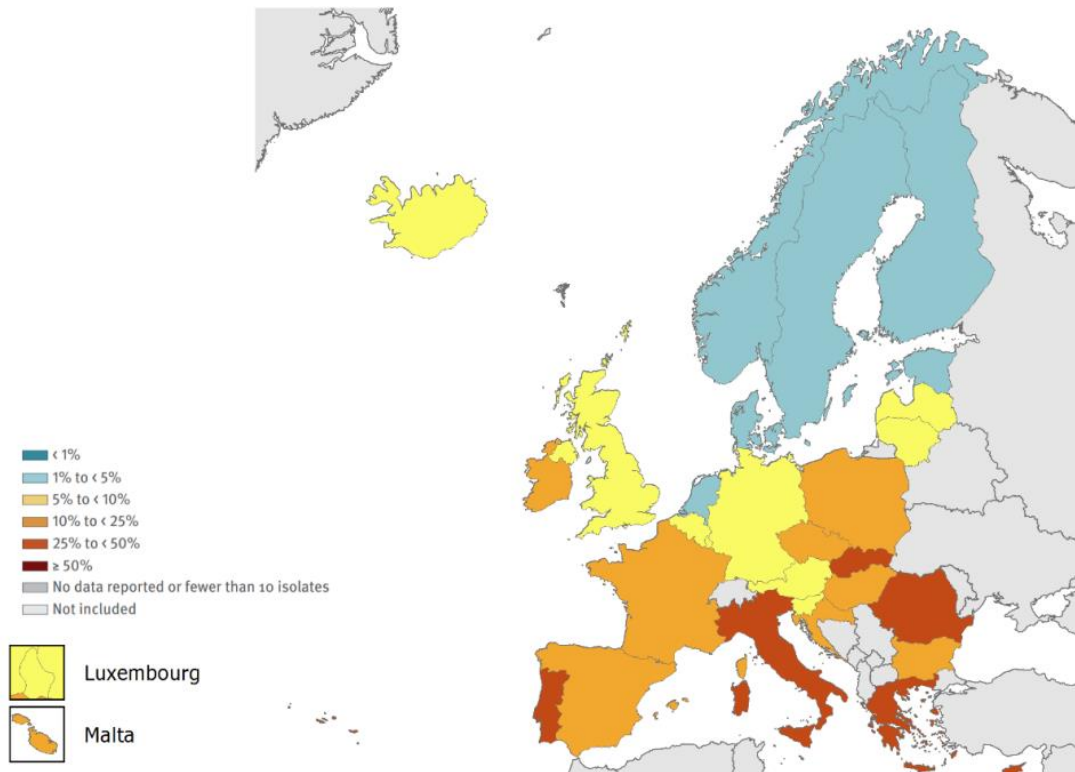


Figura 3: Percentagem de isolados invasivos de MRSA na Europa em 2019 (adaptado de EARS-Net, 2020).

No decorrer dos anos de 1997 até 2015, foi realizado um estudo no hospital Bichat Claude Bernard, em Paris, França, onde se avaliaram os riscos e os impactos da colonização de pacientes por MRSA nas unidades de cuidados intensivos. A taxa total de colonização por MRSA encontrada foi cerca de 6,1%, sendo que destes, 1,5% dos indivíduos colonizados adquiriram a estirpe depois da admissão nos serviços hospitalares, enquanto 4,6% das colonizações foram importadas (categorizadas como importadas quando um destes dois critérios era verificado: paciente com resultado positivo para colonização por MRSA nos seis meses anteriores; paciente testado e com resultado positivo para MRSA nas 48h após a admissão ao internamento) (Tabela 3). Os resultados obtidos mostraram que a incidência de colonização por MRSA diminuiu ao longo dos 19 anos de estudo, sendo que estes resultados podem ser consequência da adoção de medidas de controlo e prevenção da transmissão de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (como a higienização frequente das mãos, utilização de equipamentos de proteção individual como luvas e máscaras, higienização rigorosa dos quartos onde se encontraram portadores

de MRSA, isolamento dos portadores de MRSA, implementação de rastreios da colonização por MRSA) (Septimus e Schweizer, 2016; DGS, 2017; Jolivet *et al.*, 2020).

Tabela 3: Caracterização da colonização por MRSA dos pacientes admitidos nas unidades de cuidados intensivos no hospital Bichat Claude Bernard, durante o período de estudo de 19 anos (1997-2015) (adaptado de Jolivet *et al.*, 2020)

MRSA	MICU (N= 14,120)	SICU (N=9213)	Total (N= 23,423)
Casos importados e adquiridos	897 (6.3)	525 (5.7)	1422 (6.1)
Casos importados	689 (4.8)	382 (4.1)	1071 (4.6)
Casos adquiridos	208 (1.5)	143 (1.6)	351 (1.5)
Possível infeção	83 (0.6)	56 (0.6)	139 (0.6)
Apenas colonização	125 (0.9)	87 (1.0)	212 (0.9)
Tempo de aquisição (dias)	9.5 (5.5 – 18)	8 (5-19)	9 (5-18)

MICU: unidade de terapia intensiva médica (do inglês medical intensive care unit); SICU: unidade de terapia intensiva cirúrgica (do inglês surgical intensive care unit).

Nos países em que a colonização por MRSA em pacientes internados em unidades hospitalares tem uma incidência baixa, sobretudo nos Países Baixos, a disseminação destas estirpes encontra-se bem controlada, e conseqüentemente também as taxas de infeção por MRSA têm vindo a diminuir nos últimos anos. Contudo, tem-se vindo a assistir um aumento significativo da prevalência de CA-MRSA nestas áreas geográficas (Struelens e Monnet, 2010; Lakhundi e Zhang, 2018).

Os profissionais de saúde são um dos grupos com maior prevalência de colonização por MRSA. Uma revisão recente estimou a prevalência de MRSA em profissionais de saúde na Europa e nos EUA (Estados Unidos da América), analisando trinta e um estudos publicados entre os anos 2000 e 2013. A prevalência de colonização por MRSA nos profissionais de saúde foi de cerca de 1,8%, contudo, quando se exclui a Holanda (um dos países com menor prevalência de colonização por MRSA), esta taxa de prevalência subiu para 4,3%. Este estudo mostrou que a taxa de colonização por MRSA nesta população varia entre os 1% e os 15%, e que na Europa a prevalência de MRSA é maior no sul do continente do que no norte, como já analisado anteriormente. Dada a alta prevalência de portadores de MRSA nos profissionais de saúde, devem ser tomadas medidas que diminuam a transmissão da bactéria nas unidades hospitalares, principalmente em enfermeiros, uma vez que este grupo apresenta maior prevalência de colonização por MRSA (Dulon *et al.*, 2014; Benito *et al.*, 2018).

iii. Detecção laboratorial da colonização por MRSA

Para se detetar uma colonização por MRSA são recolhidas amostras nasais (local preferencial de colonização por MRSA) ou amostras de tecido da ferida cutânea, caso exista. Estas amostras são recolhidas com o auxílio de uma zaragatoa ou, caso se trate de uma ferida, por recolha de tecido da zona infetada. Métodos não moleculares e testes moleculares encontram-se disponíveis atualmente para a deteção de MRSA diretamente de amostras clínicas (Lee *et al.*, 2018; Yinduo, 2020).

Os métodos de deteção laboratorial de MRSA não moleculares consistem na utilização de culturas puras de *S. aureus*, obtidas a partir das amostras clínicas, com o objetivo de avaliar a presença da bactéria naquela amostra. Os meios mais frequentemente usados são o meio *manitol salt agar* (MSA) e meios cromogénicos (existem vários meios cromogénicos, no caso da deteção de MRSA usam-se meios mais seletivos, suplementados com cefoxitina). Nos últimos anos o uso de meios cromogénicos tornou-se um método bastante utilizado na deteção de MRSA, pois além de apresentarem uma elevada sensibilidade (>98%), e especificidade, apresentam maior rapidez de deteção comparativamente ao MSA. O meio MSA deteta a presença de *S. aureus* pela alteração da cor do meio para amarelo. Esta alteração de cor é consequência da fermentação do

manitol com produção de ácido, pela ação das bactérias *S. aureus*, que conduz a alteração do pH do meio e a mudança da cor do indicador de pH. No entanto, o meio MSA não permite saber se se trata de um *S. aureus* do tipo MRSA ou MSSA. O meio agar cromogénico deteta a presença de MRSA pelo crescimento de colónias, as quais têm a cor definida pelo fabricante como sendo a cor esperada para MRSA nesse meio. Por norma, os meios cromogénicos incluem um antibiótico (que selecionam o crescimento de MRSA) e um substrato, apenas utilizado por *S. aureus* que é convertido num produto final com determinada cor, de forma a haver uma indicação de que as colónias formadas são de MRSA resistente à cefoxitina. Desta forma, caso haja o crescimento de colónias com a cor especificada pelo fabricante do meio, serão colónias suspeitas de MRSA (Cano *et al.*, 2007; Mejia *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2018; Yinduo, 2020).

No caso da pesquisa por MRSA por estes métodos de deteção laboratorial não moleculares, a confirmação de MRSA pode ser realizada a partir de *kits* que fazem extração e posterior identificação do PBP2a, ou por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). Caso se utilize o meio MSA, previamente ao uso destes métodos de confirmação, as colónias de *S. aureus*, obtidas no meio MSA, vão ser rastreadas quanto à suscetibilidade antimicrobiana à cefoxitina pelo método de difusão em disco. Este método consiste na aplicação de um disco de cefoxitina em agar Muller-Hinton, onde se procedeu anteriormente à sementeira da bactéria no meio e, após a incubação, avalia-se o crescimento bacteriano e classifica-se o mesmo como sendo de resistência ou suscetibilidade à cefoxitina. Inicialmente era utilizado o antibiótico oxacilina como marcador para a deteção de MRSA, todavia presentemente, o antibiótico de eleição é a cefoxitina uma vez que é um melhor indutor de *mecA* e também de *mecC* (Cano *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2018; Yinduo, 2020).

Os testes imunocromatográficos podem, também, ser utilizados para a deteção de MRSA a partir da amostra clínica. Realizados pela primeira vez por Alere, têm como base anticorpos monoclonais, associados a partículas com uma determinada coloração, como por exemplo azul (esta coloração das partículas pode variar dependendo do *kit* utilizado). Estes testes demonstram 100% de especificidade e sensibilidade para as estirpes de *S. aureus mecA* positivas. No que diz respeito às estirpes de *S. aureus mecC* positivas, este teste demonstrou ser menos específico na sua deteção, não sendo desta forma, o teste preferencial (Dupieux *et al.*, 2020).

Atualmente, a maioria dos testes moleculares disponíveis são testes PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), como é o caso do teste *SCCmec typing*. Este teste envolve o uso de PCR multiplex para detetar o complexo *SCCmec*, e consequentemente amplifica os genes *mecA* e *mecC*. A grande desvantagem deste método é a sua elevada complexidade (devido aos vários algoritmos de subtipagens) e o facto de que a região *SCCmec* é variável, levando a uma necessidade de atualização constante dos alvos para o PCR (Lakhundi e Zhang, 2018; Yinduo, 2020).

O PCR é um teste extremamente sensível e específico para detetar a presença de MRSA diretamente de amostras de pacientes, comparando com os métodos culturais em meios cromogénicos. O teste PCR é uma alternativa valiosa para o rastreio, deteção e confirmação de MRSA (Lakhundi e Zhang, 2018; Yinduo, 2020).

A identificação rápida e precisa de MRSA é essencial para se implementarem medidas eficazes no que concerne à prevenção da transmissão destas estirpes nas unidades hospitalares e também para os cuidados posteriores do paciente. Recentemente, foram desenvolvidos testes rápidos para a deteção direta de MRSA da zona nasal, com o auxílio de zaragatoa, com o objetivo de obter uma identificação da bactéria mais rápida, como é o caso dos testes imunocromatográficos. Os testes de PCR em tempo real, bem como outros testes moleculares (como técnicas baseadas em hibridização), estão a ganhar alguma popularidade no que diz respeito aos testes de rastreio de MRSA, principalmente para pacientes que irão ser admitidos nos serviços hospitalares. Estes testes de rastreio de colonização e infeção por MRSA têm como principal objetivo a diminuição da probabilidade de disseminação e transmissão de MRSA, e consequentemente o aparecimento de surtos de infeções associadas a cuidados de saúde (Mejia *et al.*, 2010; Yinduo, 2020).

7. Descolonização por MRSA

A descolonização é uma das estratégias de prevenção da disseminação de MRSA e tem como objetivo reduzir ou eliminar a carga bacteriana de MRSA do portador. Os portadores com uma maior carga bacteriana transmitem mais facilmente estirpes MRSA para indivíduos não colonizados. A carga bacteriana está diretamente relacionada com o

risco de adquirir posteriores infeções por MRSA (DGS, 2014; Septimus e Schweizer, 2016; Sakr *et al.*, 2019).

A descolonização leva a menor probabilidade de readmissão hospitalar e reduz os riscos de contrair infeções, dado que a colonização é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de infeção por MRSA. A descolonização nasal é parte integrante das estratégias para controlar e prevenir a propagação de MRSA. O método de descolonização mais comum é a utilização de mupirocina a 2% por via nasal (DGS, 2014; Rieser e Moskal, 2018; Huang *et al.*, 2019; Tucaliuc *et al.*, 2019; Chaudhry *et al.*, 2020; Lepelletier *et al.*, 2020).

A mupirocina é um antibiótico tópico usado, essencialmente, em bactérias de Gram-positivo. Foi introduzido no final da década de 80 do século XX e tem-se mostrado um dos mais bem-sucedidos antibióticos tópicos para a descolonização nasal de MRSA. Este fármaco exerce efeitos bactericidas em concentrações alcançadas topicamente por administração intranasal, consequência da inibição da síntese das proteínas das bactérias alvo. É um fármaco bem tolerado, dado que a sua absorção sistémica é insignificante através da pele intacta ou da mucosa nasal. A pomada de mupirocina deve ser aplicada duas a três vezes ao dia, em cada narina, durante cinco dias. Para além da descolonização nasal, deve-se associar banhos assépticos com gluconato de clorhexidina, descrito pormenorizadamente mais à frente (seção 8). A descolonização de prevenção com mupirocina geralmente só é realizada antes de cirurgias de alto risco (cardiorácica e ortopédica) devido ao facto de que a utilização preventiva da mupirocina aumenta o risco de seleção de resistências (DGS, 2014; Rieser e Moskal, 2018; Álvarez *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2019; Sakr *et al.*, 2019; Tucaliuc *et al.*, 2019; Chaudhry *et al.*, 2020; Lepelletier *et al.*, 2020).

A mupirocina e o gluconato de clorhexidina são, atualmente, os fármacos de eleição para realizar o processo de descolonização de MRSA. No entanto, o uso recorrente de mupirocina levou ao aparecimento de resistências e consequentemente à diminuição da eficácia do tratamento. Estudos relatam resistência de MRSA à mupirocina em cerca de 80%, tendo esta sido descrita pela primeira vez em 1987. A resistência à mupirocina, pode dever-se a uma mutação cromossómica no gene *mupA*, que vai afetar a isoleucil-tRNA sintetase (bloqueando a síntese proteica bacteriana) ou à presença de duas isoleucil-tRNA sintetases modificadas, uma delas sendo de origem plasmídica. Este plasmídeo poderá ser

originário de *Enterococcus spp.* (que é naturalmente resistente à mupirocina) tendo sido transferido para *S. aureus* por conjugação. O tratamento farmacológico de MRSA poderá não ter sucesso devido à produção de um biofilme³ proteico, que vai permitir a sobrevivência da bactéria em meios atípicos e desfavoráveis, podendo levar a infecções crônicas com taxas elevadas de mortalidade. A prevalência desta resistência à mupirocina varia muito de país para país; na França a prevalência é de 2,2%, por outro lado, na Suíça é de 64%. Na Alemanha tem-se vindo a registar um aumento da resistência à mupirocina em MRSA desde o ano 2000 (Lee *et al.*, 2018; Rieser e Moskal, 2018; Sakr *et al.*, 2019; Tucaliuc *et al.*, 2019; Lepelletier *et al.*, 2020).

Recentemente utilizou-se nanocápsulas poliméricas (preparadas a partir de partículas de polímero ocas com dimensões submicrométricas, podendo encapsular partículas de maiores dimensões) contendo mupirocina, associada a dois diferentes tipos de óleos: óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* e triglicerídeos do ácido cáprico. Esta associação teve como objetivo aumentar a atividade da mupirocina contra MRSA. Esta nano tecnologia tem sido bastante eficaz e segura dado que alcança melhores resultados médicos, comparativamente ao uso da mupirocina isoladamente, diminuindo os efeitos secundários característicos do seu uso. Os efeitos secundários da mupirocina são relatados pelos pacientes sujeitos à descolonização e são essencialmente dor de cabeça, rinorreia, congestão nasal e odinofagia. Estes efeitos secundários associados às elevadas resistências adquiridas por MRSA à mupirocina, representam grandes desvantagens ao uso recorrente deste fármaco (Lee *et al.*, 2018; Rieser e Moskal, 2018; Tucaliuc *et al.*, 2019; Lepelletier *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020).

Dada a resistência à mupirocina e os efeitos secundários associados, destaca-se a necessidade de encontrar alternativas farmacológicas para o processo de descolonização de MRSA. Estudos recentes apontam que a iodopovidona é uma excelente alternativa à mupirocina, uma vez que apresenta atividade anti-estafilocócica *in vitro* e *ex vivo* (o iodo apresenta ação bactericida, penetra rapidamente na bactéria levando à morte de *S. aureus*) e não se conhecem, até à data, resistências à iodopovidona. Porém, estes estudos são ainda bastante recentes, sendo necessárias avaliações adicionais para se melhorar o

³ Biofilme pode ser definido como um sésil microbiano em comunidade, formado por células ligadas entre si e/ou a uma superfície particular, rodeadas por uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares. Os biofilmes podem variar de uma estrutura celular única, muito fina, a uma estrutura multidimensional complexa (Jaśkiewicz *et al.*, 2019).

uso de iodopovidona no que respeita às alternativas terapêuticas na descolonização por MRSA (Lee *et al.*, 2018; Rieser e Moskal, 2018; Sakr *et al.*, 2019; Tucaliuc *et al.*, 2019; Lepelletier *et al.*, 2020).

Um estudo desenhado em 2019, em sete hospitais, utilizou um novo protocolo de descolonização com um antisséptico nasal à base de álcool (62%) (Nozin[®] Nasal Sanitizer[®] comercializado pela Global Life Technologies), administrado duas vezes por dia, apenas durante um dia (atinge um *log kill* consistente após uma única aplicação nasal) ao invés da mupirocina (aplicação duas vezes ao dia, durante cinco dias). A este antisséptico associou-se um banho com gluconato de clorhexidina a 2%, duas vezes ao dia. Ao fim de cerca de dez meses do estudo de descolonização ao usar este novo protocolo, todos os hospitais relataram uma redução significativa, em cerca de 88%, nos dias de isolamento dos pacientes. Os pacientes que anteriormente tinham feito descolonização nasal com mupirocina, afirmaram que preferiam o novo antisséptico nasal à base de álcool, não só porque a aplicação deste foi mais cómoda do que a aplicação da mupirocina, mas também porque tiveram menos efeitos secundários sendo mais bem tolerado pelos pacientes. Este estudo concluiu que a substituição da mupirocina reduziu significativamente os custos associados ao isolamento dos pacientes (devido à diminuição dos dias de isolamento, em cerca de 88%), sem concomitante aumento de bacteriemias por MRSA (Kanwar *et al.*, 2019; Christie *et al.*, 2020).

Os antissépticos nasais à base de álcool estão a tornar-se numa potencial alternativa à mupirocina. Estudos conduzidos por Steed *et al.* (2014) relataram que estes antissépticos reduziram significativamente a carga de MRSA nas narinas dos profissionais de saúde. Este estudo também demonstrou que a associação do antisséptico com banhos de gluconato de clorhexidina será mais eficaz e promissor no processo de descolonização, comparativamente ao uso do antisséptico à base de álcool isoladamente (Steed *et al.*, 2014; Kanwar *et al.*, 2019).

Após o procedimento de descolonização, deve ser realizada uma monitorização da eficácia da descolonização. Para isto, irá proceder-se à realização de três rastreios para avaliar se ainda existe presença de MRSA. O primeiro teste deverá ser feito 48h após o fim do procedimento de descolonização. Os dois seguintes testes deverão ser realizados nas semanas subsequentes (com uma semana de intervalo), até que se obtenha um resultado negativo. Caso a descolonização seja ineficaz, o procedimento descrito deve

voltar a repetir-se. Todavia, as *guidelines* não recomendam a realização de mais do que dois tratamentos seguidos de descolonização no mesmo paciente. Assim, se após os dois tratamentos de descolonização o resultado para colonização por MRSA for negativo, o paciente deixa de estar em isolamento, mas caso dê positivo é considerado um portador crónico e deve permanecer em isolamento durante o internamento (DGS, 2014; Peres *et al.*, 2014).

8. Alternativas às estratégias de descolonização por MRSA

O tratamento profilático para a colonização por MRSA é ainda um tema bastante controverso. Um estudo realizado no ano 2000 em bebés e crianças procedeu a um tratamento profilático. Este estudo teve como objetivo suprimir a colonização por MRSA e atrasar o início das manifestações da infeção broncopulmonar. Só ao fim de completar cinco a sete anos de tratamento diário com cefalexina (cefalosporina de administração oral), a colonização por MRSA foi reduzida significativamente. Todavia, não existem atualmente estudos randomizados que confirmem que o tratamento profilático de MRSA, com cefalexina ou outros antibióticos, pode erradicar a bactéria e prevenir posteriores infeções (Sousa *et al.*, 2016; Yinduo, 2020).

O processo de erradicação de MRSA é um processo longo. Este procedimento inclui, por norma, rifampicina oral (se a bactéria apresentar suscetibilidade a este antibiótico) em associação com outro fármaco ao qual a bactéria seja suscetível, como ácido fusídico, clindamicina ou trimetoprim/sulfametoxazol. O tratamento tem início após uma prévia descolonização com mupirocina nasal e banhos com gluconato de clorhexidina, procedimento habitual e já descrito no processo de descolonização de MRSA (DGS, 2014; Jörgensen *et al.*, 2018; Yinduo, 2020).

A rifampicina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FAD) em 1970 para o tratamento da tuberculose. Este antibiótico inibe a transcrição bacteriana e liga-se especificamente à subunidade β de RNA polimerase, codificada pelo gene *rpoB*. Este tem sido um antibiótico bem-sucedido no processo de descolonização de MRSA, em virtude das altas concentrações a que é utilizado e da sua capacidade de penetração nos biofilmes (os quais desempenham um papel fundamental na persistência da bactéria), devido às suas características físico-químicas (sobretudo elevada lipofilia). Este antibiótico não deve ser

utilizado em monoterapia, dado que a resistência bacteriana se desenvolve rapidamente e esta tem aumentando drasticamente nos últimos anos. Estudos anteriores apontam que estas resistências devem-se, principalmente, a mutações no gene *rpoB* (Rothstein, 2016; Jørgensen *et al.*, 2018; Jaśkiewicz *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019; Yinduo, 2020).

Em 2012, um estudo realizado em pacientes com fibrose cística, estabeleceu um protocolo de erradicação de MRSA padronizado. O procedimento de erradicação consistiu na administração de rifampicina oral (7,5-10mg/Kg, máximo 300mg duas vezes ao dia, durante sete dias) e ácido fusídico oral (15mg/Kg, máximo 500mg três vezes ao dia, durante sete dias). Esta combinação de antibióticos mostrou ser eficaz contra MRSA nos pacientes que participaram no estudo. Para além disto, foi também aplicada uma terapia inalatória com vancomicina (4mg/Kg, máximo 50mg dissolvida em 4mL de cloreto de sódio a 0,9%, duas vezes ao dia, durante sete dias). O uso de mupirocina nasal e medidas de higiene (como higienização frequente das mãos, uso de equipamentos de proteção individual como luvas e máscaras, desinfeção de superfícies de risco de contágio, como os puxadores das portas e as cabeceiras das camas), foi associado à antibioterapia. A colonização por MRSA dos pacientes foi testada a cada três meses. Um destes pacientes adquiriu MRSA passado nove meses da primeira erradicação bem-sucedida, tendo por esta mesma razão, sido submetido a uma segunda erradicação, seguindo o mesmo protocolo. Os estudos atuais indicam que embora a terapêutica profilática diminua a incidência de culturas positivas de MRSA, não há diferença significativa nas taxas de admissão hospitalar e na função pulmonar destes doentes com fibrose cística (Kiefer *et al.*, 2018).

Neste estudo, 86% dos pacientes tiveram uma erradicação de MRSA bem-sucedida. O processo de erradicação durou apenas sete dias, o que representa uma grande vantagem em comparação aos anteriores estudos, uma vez que todos apresentam um processo de erradicação de MRSA mais longo. No entanto, não é possível a comparação direta com os vários estudos de erradicação publicados, visto que não existe um protocolo padrão deste procedimento, variando a concentração de antibióticos, a posologia, o tempo de tratamento e as condições dos pacientes (presença ou não de doenças subjacentes, idade, sexo). Todavia, os estudos demonstram que os antibióticos atualmente disponíveis para a erradicação de MRSA (como vancomicina, ácido fusídico e rifampicina), com perfis de segurança bem definidos, são eficazes na erradicação de MRSA, numa fase inicial (Muhlebach *et al.*, 2017; Kiefer *et al.*, 2018).

i. Medidas preventivas adotadas

O controlo da disseminação de MRSA e de outros microrganismos multirresistentes em ambientes de prestação de cuidados de saúde, particularmente em hospitais, é um bem reconhecido para limitar a propagação das resistências antimicrobianas em seres humanos (DGS, 2018; Mcewen e Collignon, 2018).

As Precauções Básicas de Controlo de Infecção (PBCI) consistem num conjunto de medidas básicas que visam a segurança dos utentes e profissionais de saúde que estejam em contacto com os diversos serviços hospitalares, e a diminuição da disseminação de microrganismos multirresistentes nas unidades hospitalares (DGS, 2017, 2018; Jolivet *et al.*, 2020).

As PBCI englobam a higienização das mãos dos pacientes e dos profissionais de saúde com soluções alcoólicas ou sabonetes antissépticos, utilização de equipamentos de proteção individual (como luvas, batas e máscara), descontaminação do equipamento clínico, etiqueta de respiratória (conjunto de medidas a cumprir, de forma individual, como cobrir a boca e nariz ao tossir), manuseamento segura da roupa (toda a roupa usada deve ser considerada contaminada) e recolha segura de resíduos biológicos. A higienização das mãos é um dos procedimentos fulcrais para a diminuição da disseminação de MRSA e de outros microrganismos multirresistentes em todas as unidades de prestação de cuidados de saúde, e isto deve-se ao facto de que as mãos estão em constante contacto com doentes e superfícies contaminadas. Estas medidas devem ser cumpridas em qualquer circunstância, mesmo que ainda não se conheça o resultado do teste de colonização por MRSA do paciente (Rodríguez-Baño *et al.*, 2008; Moura George, 2012; Septimus e Schweizer, 2016; DGS, 2017, 2018; Jolivet *et al.*, 2020).

Caso o paciente necessite de realizar exames, de forma a complementar o diagnóstico, a saída do quarto do paciente deve ser programada e deve cumprir os requisitos de segurança (antes da deslocação do paciente, a roupa da cama deve ser trocada para minimizar ao máximo a probabilidade de disseminação bacteriana; caso se trate de infeções respiratórias, os pacientes devem de utilizar máscara de proteção individual). No que concerne aos acompanhantes e visitas aos doentes colonizados, estes devem também utilizar equipamento de proteção individual, contudo as visitas a estes pacientes devem ser minimizadas (Septimus e Schweizer, 2016; DGS, 2017, 2018; Jolivet *et al.*, 2020).

Os quartos onde anteriormente se encontraram pacientes portadores de MRSA, devem ser higienizados antes de se admitir outro paciente neste mesmo quarto. Os puxadores das portas, cabeceira da cama, mesa e torneiras devem ser alvo de uma higienização rigorosa, visto que são dos objetos onde existe maior contacto por diferentes pessoas, num período de tempo reduzido. Também os equipamentos que forem utilizados no diagnóstico, tratamento ou higienização dos pacientes positivos para colonização por MRSA, devem ser submetidos a uma desinfeção rigorosa, por serem um dos maiores focos de contaminação por MRSA (DGS, 2014, 2017; Facciola *et al.*, 2019).

As unidades de cuidados intensivos, serviços como hematologia, neonatologia, transplante, queimados, traumatologia, cirurgia vascular, cirurgia cardiotorácica e nefrologia correspondem a áreas onde a disseminação de MRSA poderá ter consequências graves, como o desenvolvimento de infeções invasivas ou uma menor facilidade de abordagem terapêutica. Por esta mesma razão e pelo facto dos pacientes destes serviços apresentarem maior risco de colonização, estas unidades devem ser consideradas prioritárias para o controlo de MRSA endémico (Rodríguez-Baño *et al.*, 2008; DGS, 2014, 2017; Facciola *et al.*, 2019).

A limpeza completa das unidades hospitalares é crucial na limitação da propagação de microrganismos. No ano de 2009, estudos demonstraram que uma adequada limpeza dos serviços hospitalares (em particular locais de alto risco⁴, como serviços de cirurgia, serviços de queimados, serviços de pacientes transplantados, serviços neonatais), reduz significativamente a prevalência de MRSA. Nos hospitais, esta limpeza adequada poderá incluir o uso de dispositivos com radiação ultravioleta ou também peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio mostrou, em estudos recentes, ser mais eficiente comparativamente aos detergentes de limpeza usuais (Rodríguez-Baño *et al.*, 2008; DGS, 2014, 2017; Facciola *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2019).

Na admissão de pacientes no internamento hospitalar, estes devem ser submetidos a um rastreio de colonização por MRSA. Até que o resultado da pesquisa seja conhecido, estes devem permanecer em isolamento profilático. Caso o resultado seja positivo para colonização por MRSA, os pacientes devem ser submetidos a uma descolonização e

⁴ Locais de alto risco referem-se a áreas onde as consequências da disseminação de microrganismos multiresistentes, como MRSA, estão associadas a complicações graves, como infeções invasivas (Rodríguez-Baño *et al.*, 2008).

permanecer em isolamento até resultado negativo, caso o resultado dê positivo deve-se proceder a outro ciclo de descolonização com mupirocina, como já descrito anteriormente. Os pacientes considerados de elevado risco (internados em unidades de cuidados intensivos e hematologia, por exemplo) devem ser submetidos a banhos com gluconato de clorohexidina a 2%, este procedimento é abordado em mais detalhe de seguida. Os profissionais de saúde que contactarem com estes utentes, devem adotar medidas de segurança pessoais, como a utilização de luvas e avental de uso hospitalar e também a utilização de máscara de proteção individual, tal como referido anteriormente (DGS, 2014; Nelson *et al.*, 2018; Facciola *et al.*, 2019; Loke *et al.*, 2019).

Em suma, uma limpeza adequada nas instituições que prestam cuidados de saúde, aliada a campanhas educativas sobre os corretos comportamentos e procedimentos, como rastreios de colonização de MRSA, a serem adotados por todos os profissionais de saúde e pacientes nestas situações, podem representar soluções possíveis para a redução da prevalência e transmissão de MRSA nas unidades hospitalares e outras que prestem cuidados de saúde (Facciola *et al.*, 2019).

a. Gluconato de clorohexidina

O gluconato de clorohexidina (CHG) é uma solução antisséptica tópica, usado desde 1950. O CHG liga-se à parede celular bacteriana e altera o equilíbrio osmótico das bactérias. Mostra uma elevada eficácia e segurança no que concerne a desinfeção das mãos, preparação da pele no pré-operatório e lavagens corporais nos recém-nascidos como prevenção de sépsis neonatais, quando existe um elevado risco de colonização. A lavagem das mãos, ou de outra zona corporal, com este antisséptico reduz entre 86% e 92% a flora bacteriana da pele, ajudando a prevenir o rápido crescimento de microrganismos e aumentando a duração de assepsia da pele, devido à sua ação bactericida e fungicida (DGS, 2014; Denny e Munro, 2017; Sakr *et al.*, 2019).

O banho de clorohexidina a 2% diminui de forma eficaz a aquisição de MRSA. Todos os doentes, em qualquer hospital, em unidades de cuidados intensivos ou em unidades de hematologia, por mais de 48h, devem ser higienizados, pelo menos uma vez ao dia, com gluconato de clorohexidina a 2% em toalhetes (couro cabeludo inclusive), durante pelo menos 5 dias consecutivos após admissão. Os pacientes que se encontrem admitidos em

unidades de cuidados intensivos e com tubo ou cânula endotraqueal, devem também ser higienizados oralmente com gluconato de clorohexidina a 0,2% (idealmente três vezes ao dia). Caso alguns dos pacientes sejam submetidos a alguma cirurgia, devem ser higienizados com dois banhos com clorohexidina antes da cirurgia e um no dia após a intervenção (os banhos podem ter uma concentração de gluconato de clorohexidina entre 2% e 4%). Estes banhos têm como principal finalidade a redução da probabilidade de colonização por MRSA na pele (DGS, 2014; Denny e Munro, 2017; Jolivet *et al.*, 2020).

9. Qual o impacto de MRSA na comunidade?

i. CA-MRSA

Durante vários anos, MRSA foi considerado um patógeno exclusivo para indivíduos com exposição a hospitais e a outras instituições de prestação de cuidados de saúde. Na década de 90 do século XX, MRSA foi identificado como um agente etiológico de infeções na comunidade, CA-MRSA. Estes casos foram relatados principalmente em crianças, resultando em infeções graves, como sépsis e pneumonias. Existem várias hipóteses para explicar o aparecimento de CA-MRSA, contudo nenhuma explica definitivamente os dados epidemiológicos observados. O aumento significativo do uso de fluoroquinolonas poderá estar na origem do surgimento e da posterior disseminação de MRSA na comunidade (David e Daum, 2010; Conceição *et al.*, 2013; Otto, 2013; Sousa *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018; Snitser *et al.*, 2020).

Uma elevada preocupação para a saúde pública surgiu com a indefinição de limites moleculares e epidemiológicos entre HA-MRSA e CA-MRSA. A prevalência de CA-MRSA tende a ser mais recorrente em pacientes mais jovens e saudáveis, como por exemplo desportistas, enquanto HA-MRSA é encontrado em pacientes, principalmente, com fatores de risco predisponentes (como exposição a ambientes hospitalares, uso de antibióticos nos 30 dias anteriores, doenças subjacentes) (David e Daum, 2010; Conceição *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018; Snitser *et al.*, 2020).

Entre fevereiro de 2015 e dezembro de 2016, em Portugal, foi realizado um estudo, onde se avaliou a prevalência de colonização assintomática por *S. aureus* e por MRSA em indivíduos saudáveis entre os 25 anos e os 50 anos, residentes em Portugal. As amostras

da nasofaringe, orofaringe e saliva foram recolhidas mensalmente, durante seis meses. Um total de 1578 amostras foi analisada, por meios de cultura clássicos (meio *manitol salt-agar*). Dos resultados, 65,5% dos adultos eram portadores de *S. aureus*, sendo que nenhum MRSA foi isolado neste estudo (Almeida *et al.*, 2021). Nos últimos anos (1993-2016), foram realizados vários estudos em Portugal, abrangendo outros grupos de população (*Figura 4*), verificando-se que os portadores de MRSA identificados nestes estudos, tinham fatores predisponentes associados, como hospitalização nos meses anteriores à recolha das amostras (Almeida *et al.*, 2021). Posto isto, pode-se concluir que embora Portugal seja um país com elevadas taxas de prevalência de HA-MRSA, a prevalência de colonização por CA-MRSA ainda permanece baixo entre a população saudável, sem fatores de risco associados. Desta forma, esta população não constitui, no momento, um reservatório de MRSA na comunidade (Almeida *et al.*, 2021).

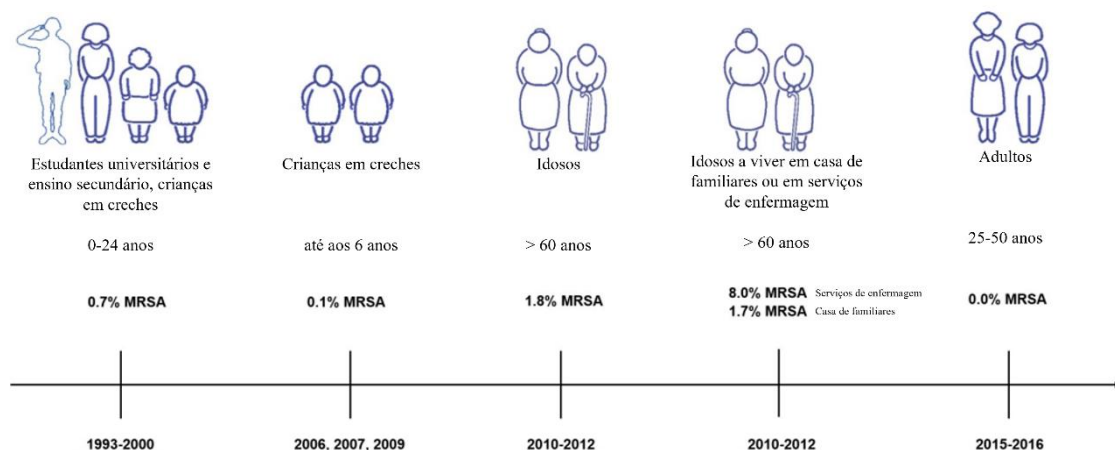


Figura 4: Prevalência de MRSA na comunidade em Portugal (1993-2016) (adaptado de (Almeida *et al.*, 2021).

Embora originalmente CA-MRSA se encontrasse apenas confinado à comunidade, atualmente está a existir um crescimento de transmissão desta estirpe em unidades hospitalares, especialmente em países com uma elevada prevalência de CA-MRSA, como por exemplo a Grécia. A transmissão e os surtos em unidades hospitalares por CA-MRSA foram já observados em vários países e a incidência desta estirpe está a ter um elevado crescimento mundial, podendo ser consequência de portadores de CA-MRSA

contactarem com unidades de prestação de serviços de saúde. Uma vez que MRSA consegue sobreviver por longos períodos de tempo em objetos inanimados, as superfícies de toque das mãos, como por exemplo em veículos de transporte público, podem representar um potencial reservatório e veículo de transmissão de MRSA tanto nas unidades hospitalares como na comunidade (Simões *et al.*, 2011; Conceição *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2018).

Por outro lado, a disseminação de HA-MRSA na comunidade é, também, um problema preocupante. Um estudo realizado na cidade do Porto, Portugal, entre maio de 2009 e fevereiro de 2010, analisou os corrimões de oitenta e cinco autocarros públicos que circulavam na área metropolitana da cidade. A limpeza dos veículos acontecia todos os dias, contudo a desinfeção era realizada apenas a cada três meses. As amostras foram retiradas com o auxílio de gazes humedecidas com caldo Brain Heart Infusion (BHI) e suplementadas com Tween 80 a 0,1%, ao final do dia, após término do serviço diário de cada veículo e antes de qualquer tipo de limpeza. As amostras permaneceram primeiramente no caldo BHI a 4°C durante 2h e de seguida foram incubadas a 37°C durante 2h, após terem sido semeadas no meio de cultura. Posteriormente frações destas amostras foram inoculadas em placas de meio de cultura específicas (BBL™ CHROMagar™ Staph aureus) (44°C /10minutos), tendo sido suplementadas com 2mg/mL de oxacilina. Após 24h a 48h de incubação dos meios de cultura a 37°C, todas as colónias com fenótipo de *S. aureus* (colónias com cor violeta) foram submetidas ao teste de suscetibilidade antimicrobiana. Este teste foi realizado pelo método de difusão, utilizando vinte e um agentes antimicrobianos, incluindo oxacilina, ampicilina, gentamicina, vancomicina, clindamicina, entre outros, para a deteção da presença de MRSA. A presença de MRSA foi confirmada pela técnica de PCR (amplificação do gene *mecA*) (Simões *et al.*, 2011; Hart *et al.*, 2014).

A maioria dos isolados, deste estudo, correspondeu a EMRSA-15 (um clone de HA-MRSA, *Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Anteriormente, no ano de 2006, um estudo também realizado em Portugal, que analisou onze hospitais, concluiu que 54% dos isolados de MRSA eram EMRSA-15, mostrando que este clone já é bastante prevalente no país (Simões *et al.*, 2011; Hart *et al.*, 2014).

Os resultados dos estudos realizados aos veículos de transporte público, podem ser explicados pelo facto de que todos os autocarros passam pelo menos perto de um hospital

no seu trajeto. Para além disto, em Portugal, os pacientes que têm alta hospitalar não são previamente alvo de rastreio de colonização por MRSA pré-alta hospitalar e não é comum a realização de exames de rotina de colonização por MRSA aos profissionais de saúde. Neste estudo nenhum dos isolados das amostras corresponderam a PVL (Panton Valentine Leucocidin) positivo (preferencialmente presente em CA-MRSA). Um estudo semelhante decorrido em 2013 na cidade de Lisboa, avaliou também a prevalência de MRSA nos autocarros públicos da cidade, mostrando que tal como no estudo realizado no Porto, os veículos públicos são um potencial reservatório de HA-MRSA e CA-MRSA, podendo, desta forma, representar um mecanismo de propagação de HA-MRSA para a comunidade (Simões *et al.*, 2011; Conceição *et al.*, 2013).

Dado a importância que os transportes públicos acarretam na sociedade, principalmente nas grandes cidades, as instituições de controlo de infeção (DGS, ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control) devem adotar medidas que visem a prevenção, o controlo e a diminuição da disseminação de MRSA pela comunidade. Estas medidas podem passar pela descolonização dos pacientes (na admissão hospitalar, durante o internamento caso seja longo e na pré-alta hospitalar) e pelo rastreio dos profissionais de saúde. As agências de transporte também devem ser consciencializadas para este problema, de forma a adotarem procedimentos mais eficazes de higienização de modo a reduzir a transmissão de CA-MRSA e HA-MRSA na comunidade (Simões *et al.*, 2011; Conceição *et al.*, 2013).

As principais diferenças entre CA-MRSA e HA-MRSA, estão relacionadas, essencialmente, com a população de risco e a presença ou ausência da toxina PVL. No que diz respeito à presença de PVL, esta é mais comum em CA-MRSA (possuem o gene *pvl* que codifica a síntese de uma Leucocidina Panton-Valentine, conferindo a CA-MRSA maior virulência) comparativamente a HA-MRSA. A população de risco para a aquisição de HA-MRSA são pessoas com maior exposição a cuidados de saúde, como já referido em seções anteriores. Em relação a CA-MRSA, a população mais predisposta a adquirir esta estirpe são crianças e indivíduos mais jovens sem comorbidades preexistentes. A presença do gene *mecA* é uma característica comum nos dois tipos de MRSA (Pérez *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018).

Esforços para a prevenção e controlo da disseminação de CA-MRSA requerem uma compreensão epidemiológica e dos fatores de risco que são passíveis de modificar. CA-

MRSA é transportado por um terço da população em geral, que se encontra colonizada, e, por esta mesma razão, a forma de disseminação de CA-MRSA terá que ser considerável no que diz respeito à transmissão e propagação da bactéria. A limitação do uso de antibióticos e a implementação de vacinação, para a prevenção da colonização e/ou infeção por MRSA, poderão vir a desempenhar um papel fulcral na diminuição da disseminação de CA-MRSA e HA-MRSA. Contudo, o controlo de CA-MRSA representa um maior desafio comparativamente a HA-MRSA, dado que o ambiente de transmissão não é tão controlável (Sousa *et al.*, 2016; Henderson e Nimmo, 2018; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018).

ii. LA-MRSA

Durante vários anos MRSA foi considerado um patógeno exclusivamente de humanos, até ser isolado MRSA numa vaca leiteira e em porcos, passando a designar-se de LA-MRSA (de *Livestock-Associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). O primeiro relato de infeções por MRSA em animais ocorreu na Bélgica, no ano de 1972, numa vaca. LA-MRSA veio demonstrar a versatilidade para diferentes nichos ecológicos (hospital, comunidade e animais) e a adaptabilidade da bactéria a diferentes espécies hospedeiras. Ainda que, atualmente, a população de suínos seja o principal reservatório de LA-MRSA, este também pode ser encontrado numa ampla variedade de espécies animais, como gado, galinhas, cavalos, perus, ratos, cães e gatos (Aires-de-Sousa, 2017; Sørensen *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2018; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Kumar, 2020; Chen e Wu, 2021).

Uma vez que MRSA pode ser transmitido dos humanos para animais e de animais para humanos, os animais para consumo humano (*livestock animals*) podem ser outro potencial reservatório desta bactéria. A transmissão de LA-MRSA entre humanos não é comum, contudo a disseminação de LA-MRSA em ambientes hospitalares pode ocorrer por meio de pacientes colonizados, o que consequentemente poderá originar infeções nosocomiais, o que, atualmente, ainda é bastante raro. A transmissão de LA-MRSA dos animais para os indivíduos ocorre principalmente pelo contacto direto com os animais, particularmente com gado e suínos, pelas longas exposições diretas aos animais nos estaleiros (dado o seu próximo e repetido contacto) e pelo contacto direto com carne

contaminada, a qual pode também ser um veículo de disseminação de MRSA (Sørensen *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2018; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Kumar, 2020; Chen e Wu, 2021).

O uso excessivo de antibióticos na pecuária foi a principal causa da emergência e disseminação de MRSA em animais. O facto de que a maioria destes animais são criados para consumo alimentar humano, e o facto deste mercado ter crescido tão rapidamente nos últimos anos, tem levado ao aumento da utilização de antibióticos na pecuária a nível mundial, para controlar as infeções bacterianas nestas espécies. Isto pode agravar de forma significativa o risco de aquisição de LA-MRSA e o aumento da percentagem de resistências a antibióticos, bem como o desenvolvimento de novos mecanismos de resistências em todo o mundo. Na Europa, a prevalência de LA-MRSA é de 25% a 86%, principalmente em indivíduos que trabalhem com estes animais (cuidadores e veterinários). A prevalência no continente europeu é mais significativa em países como a Holanda, Espanha e noroeste da Alemanha. No ano de 2015, na Dinamarca, 18% das infeções por MRSA relatadas na comunidade foram por estirpes de LA-MRSA. No entanto, em comparação com outros países europeus, a prevalência geral de MRSA na Dinamarca ainda permanece baixa (Sørensen *et al.*, 2017; Lakhundi e Zhang, 2018; Lee *et al.*, 2018; Kumar, 2020; Chen e Wu, 2021).

Recentemente foi elaborado um estudo de revisão que teve como objetivo avaliar a prevalência de colonização por LA-MRSA em indivíduos que estão de forma ocupacional expostos a animais para consumo humano, para determinar fatores de risco específicos na pecuária que contribuem para a colonização por MRSA. Os resultados do estudo demonstraram que os indivíduos com contacto diário com o gado têm cerca de 9% mais probabilidade de serem colonizados por MRSA do que indivíduos que não tenham contacto com estes animais. Particularmente, os produtores de suínos têm cerca de 15% mais probabilidade de colonização. Esta diferença estará relacionada com o facto de que os suínos são o principal reservatório animal de LA-MRSA, contudo também poderá estar relacionada com a transmissão entre essas espécies animais ou as condições de higiene em que se encontram as espécies. O risco de colonização dos indivíduos que se encontram de forma ocupacional expostos a animais está relacionado com a quantidade de animais a que estão expostos, condições sanitárias do local, tipo de local de produção animal (dimensões e se se trata de um local com o objetivo de produção intensiva ou não), histórico do indivíduo de uso de antimicrobianos e histórico de internamento anterior do

indivíduo. Estes fatores variam bastante entre os indivíduos e entre as diferentes regiões geográficas, representando uma elevada heterogeneidade (Sørensen *et al.*, 2017; Chen e Wu, 2021).

O estudo anterior mostrou que se devem adotar medidas preventivas para reduzir o risco de LA-MRSA entre os indivíduos que tenham contacto com os animais, principalmente suínos. Em indivíduos que se encontrem mais predispostos para a aquisição de MRSA, a bactéria pode provocar infeções graves da pele e dos tecidos moles. LA-MRSA, tal como HA-MRSA e CA-MRSA, apresenta o gene *mecA* e multirresistência aos antibióticos, incluindo β -lactâmicos, macrólidos como a eritromicina, lincosamidas como a clindamicina e tetraciclina (o antimicrobiano mais usado na produção de suínos na Dinamarca) (Sousa *et al.*, 2016; Sørensen *et al.*, 2017; Chen e Wu, 2021).

Os indivíduos colonizados por LA-MRSA ainda representam uma minoria e normalmente encontram-se assintomáticos. Todavia, o reservatório animal de LA-MRSA deve ser controlado para evitar novos desenvolvimentos de surtos por estirpes em instituições que prestem cuidados de saúde (Aires-de-Sousa, 2017; Lakhundi e Zhang, 2018; Chen e Wu, 2021).

10. Perspetivas futuras

i. Estará a visão terapêutica a mudar?

A vancomicina é, atualmente, o antibiótico de primeira linha para combater infeções por MRSA. Porém, o paradigma atual poderá vir a mudar devido ao aparecimento de estirpes de *S. aureus* com resistência intermédia à vancomicina (VISA), ainda que, de momento, a quantidade de estirpes resistentes à vancomicina seja reduzida em todo o mundo. De realçar que *S. aureus* com suscetibilidade reduzida à vancomicina não se restringe somente a humanos tendo sido recentemente encontrados isolados de VISA em porcos, cabras e gado (Gardete e Tomasz, 2014; Foster, 2017; McGuinness *et al.*, 2017).

A capacidade de *S. aureus* em adquirir e/ou desenvolver resistência aos antibióticos é notória. Por esta mesma razão, existe uma necessidade clínica urgente em encontrar abordagens terapêuticas alternativas que não incluam antibióticos, como por exemplo,

imunoterapia, já que a elevada resistência aos antibióticos de *S. aureus* se está a tornar uma grave ameaça à saúde pública mundial (Lee *et al.*, 2018; Miller *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de uma vacina teria um grande impacto sobre a incidência de colonização e infeção por MRSA. O facto de que os indivíduos colonizados por MRSA desenvolvem infeções com consequências menos graves do que os não colonizados, indica que uma exposição a longo prazo a antígenos de *S. aureus* pode levar a alguma imunidade. A vacina poderia diminuir ou eliminar a colonização e prevenir potenciais infeções por esta bactéria, reduzindo fortemente a necessidade do uso de antibióticos, tanto na descolonização como para tratar infeções (Lee *et al.*, 2018; Miller *et al.*, 2019).

Todas as tentativas de desenvolvimento de uma vacina falharam nos ensaios clínicos em humanos, especialmente todas as vacinas destinadas a induzir a produção de elevadas quantidades de anticorpos contra *S. aureus*, uma vez que não desencadearam uma resposta imune desejada, provavelmente por esta bactéria ser um colonizador comum do corpo humano. Existe uma elevada preocupação de que o extenso conjunto de fatores de evasão ao sistema imunológico de *S. aureus*, especialmente a ligação da proteína A a Imunoglobulina G (IgG) possa comprometer a eficácia dos anticorpos opsonizantes formados, e que estes não sejam suficientes para promover a proteção imunológica (Lee *et al.*, 2018; Álvarez *et al.*, 2019; Miller *et al.*, 2019; Proctor, 2019).

Estudos de imunoproteómica (identificação de antígenos envolvidos na resposta imune através de técnicas de proteómica) ajudaram a elucidar a maioria dos antígenos imunogénicos de *S. aureus*. O ácido teicóico da parede celular bacteriana foi identificado como dominante na parede celular. Para além disto, tornou-se mais claro que os subconjuntos (essencialmente Th1 e Th17) das células T são necessários para se obter imunidade contra *S. aureus*. Ainda assim, os estudos para uma vacina bem-sucedida continuam a exigir bastantes esforços por parte dos investigadores. Compreender a resposta das células T à bactéria será um dos aspetos mais relevantes para a produção de uma vacina bem-sucedida, dado que a imunização pretende criar uma memória imunológica, onde os linfócitos T têm um papel fundamental (Bröker *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2018; Álvarez *et al.*, 2019; Miller *et al.*, 2019; Proctor, 2019).

A terapia fágica é também uma alternativa promissora para combater MRSA. Na última década houve um crescimento na procura de novos bacteriófagos (também designados de

fagos), com o objetivo de serem usados para o combate de bactérias multirresistentes. No caso de MRSA estudos comprovaram a eficácia dos fagos e endolisinas (enzimas líticas) específicas contra este agente patógeno em diferentes modelos clínicos humanos. Vários ensaios clínicos estão, atualmente, em progresso nesta área, especialmente no que concerne às infecções, uma vez que este tipo de terapias contribuem para a eliminação da bacteriemia e redução da inflamação, quando comparada com terapias convencionais com antibióticos (Álvarez *et al.*, 2019; Ingmer *et al.*, 2019; Petrovic Fabijan *et al.*, 2020).

Provavelmente sempre existirá MRSA a coexistir com a humanidade. Contudo, MRSA permanece entre os organismos multirresistentes de alta prioridade, exigindo, desta forma, esforços renovados na pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, vacinas protetoras e abordagens preventivas inovadoras. No geral, ainda existem grandes lacunas de conhecimento e desafios importantes para enfrentar no que concerne ao controle da disseminação, colonização e infecção por MRSA (Lee *et al.*, 2018).

III. CONCLUSÃO

MRSA é versátil e imprevisível. Nas últimas seis décadas, desde o seu aparecimento, MRSA demonstrou a sua notável capacidade de adaptação, evolução e disseminação. Dado a sua elevada plasticidade genética, o aparecimento de novos isolados epidémicos bem-sucedidos e o aumento das resistências aos antimicrobianos, faz com que MRSA permaneça uma grande ameaça para a saúde pública mundial. A prevalência de MRSA em toda a Europa atinge valores bastante elevados, ainda que no presente trabalho, se tenha observado uma diminuição nas taxas de prevalência de MRSA nas unidades hospitalares na maioria dos países europeus, nos últimos anos. Contudo, o aparecimento de CA-MRSA e LA-MRSA é um problema emergente a nível mundial, sendo que os reservatórios mais comuns destas estirpes devem ser controlados para evitar novos surtos nosocomiais, embora o controlo de CA-MRSA apresente um maior desafio comparativamente a HA-MRSA.

MRSA permanece entre os microrganismos multirresistentes com elevada prioridade de vigilância, e que necessitam de reforços no que concerne à pesquisa de novos antibióticos, abordagens terapêuticas alternativas e abordagens preventivas inovadoras. Para além do desenvolvimento de uma vacina e de imunoterapia, podem ser usadas novas estratégias para a descolonização nasal de MRSA, já que o uso recorrente de mupirocina levou ao aparecimento de resistências a este antibiótico e, conseqüentemente, levou à diminuição da eficácia da descolonização. Além das estratégias farmacológicas, é crucial a implementação e o cumprimento de protocolos não farmacológicos para controlo da disseminação de MRSA nas unidades hospitalares, como a desinfeção recorrente das mãos, desinfeção das superfícies de risco de contágio bem como o uso de equipamentos de proteção individual.

No geral, existem ainda várias lacunas de conhecimento importantes para enfrentar MRSA. É necessária uma melhor compreensão da patogénese da infeção e da colonização, de forma a garantir melhores opções de prevenção, descolonização e controlo da disseminação de MRSA nas instituições hospitalares.

BIBLIOGRAFIA

Aires-de-Sousa, M. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals : current overview. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(6), pp. 373–380.

Almeida, S. T. *et al.* (2021). Absence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among immunocompetent healthy adults: Insights from a longitudinal study. *PLoS One*, 16(6), pp. 1–10.

Álvarez, A. *et al.* (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(12), pp. 1–8.

Amorim, M. L. *et al.* (2009). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization among patients and healthcare workers in a Portuguese hospital: A pre-intervention study toward the control of MRSA. *Microbial Drug Resistance*, 15(1), pp. 19–26.

Benito, S. de *et al.* (2018). Prevalence of *Staphylococcus* spp. nasal colonization among doctors of podiatric medicine and associated risk factors in Spain. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1), pp. 1–7.

Berg, G. *et al.* (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), pp. 1–22.

Blum, H. E. (2017). The human microbiome. *Advances in Medical Sciences*, 62(2), pp. 414–420.

Borg, M. A. e Camilleri, L. (2021). What Is Driving the Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Europe? *Microbial Drug Resistance*, 27(7), pp. 889–894.

Boyce, J. B. *et al.* (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infectious Diseases*, 5(10), pp. 653–63.

- Bröker, B. M., Mrochen, D. e Péton, V. (2016). The T cell response to *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*, 5(1).
- Campanile, F., Bongiorno, D. e Stefani, S. (2009). Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) in Italy. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8, pp. 1–10.
- Cano, M. E. *et al.* (2007). Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(6), pp. 220–229.
- Cartwright, E. J. P. *et al.* (2013). Use of Vitek 2 antimicrobial susceptibility profile to identify mecC in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(8), pp. 2732–2734.
- Chan, L. C. *et al.* (2016). PBP 4 Mediates High-Level Resistance to New-Generation Cephalosporins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), pp. 3934–3941.
- Chaudhry, A. *et al.* (2020). Evaluation of the reliability of MRSA screens in patients undergoing universal decolonization. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(23), pp. 1965–1972.
- Chen, C. e Wu, F. (2021). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) colonisation and infection among livestock workers and veterinarians: A systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 78(7), pp. 465–471.
- Christie, J. *et al.* (2020). Can a nasal and skin decolonization protocol safely replace contact precautions for MRSA-colonized patients? *American Journal of Infection Control*, 48(8), pp. 922–924.
- Conceição, T. *et al.* (2013). Contamination of public buses with MRSA in Lisbon, Portugal: A possible transmission route of major MRSA clones within the community. *PLoS ONE*, 8(11), pp. 1–6.

Conceição, T., De Lencastre, H. e Aires-De-Sousa, M. (2017). Carriage of *Staphylococcus aureus* among Portuguese nursing students: A longitudinal cohort study over four years of education. *PLoS One*, 12(11), pp. 1–9.

Davenport, E. R. *et al.* (2017). The human microbiome in evolution. *BMC Biology*, 15(1), pp. 1–12.

David, M. Z. e Daum, R. S. (2010). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), pp. 616–687.

Denny, J. e Munro, C. L. (2017). Chlorhexidine Bathing Effects on Health-Care-Associated Infections. *Biological Research for Nursing*, 19(2), pp. 123–136.

DGS (2007). Direção Geral da Saúde. *Direção Geral da Saúde*.

DGS (2014). Norma nº 018/2014. *Direção Geral da Saúde*.

DGS (2017). Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos. *Direção Geral da Saúde*.

DGS (2018). Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. *Direção Geral da Saúde*, pp. 1–37.

DGS (2019). Plano de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023. *Direção Geral da Saúde*.

Dulon, M. *et al.* (2011). Mrsa prevalence in european healthcare settings: A review. *BMC Infectious Diseases*, 11(2).

Dulon, M. *et al.* (2014). MRSA carriage among healthcare workers in non-outbreak settings in Europe and the United States: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 14(1).

Dupieux, C. *et al.* (2020). Performance of the revised version of an immunochromatographic assay for detection of mecA- and mecC-mediated methicillin resistance in staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(1), pp. 1–4.

EARS-Net (2017). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-resistance-european-union>>. [Consultado em 27/01/2021].

EARS-Net (2020). Antimicrobial resistance in the EU/EEA. [Em linha]. Disponível em <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>>. [Consultado em 27/01/2021].

Facciolà, A. *et al.* (2019). The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: A general review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(3), pp. 1266–1278.

Ferreira, W. F. C. e Sousa, J. C. (2000). *Microbiologia*. Lidel. Lisboa.

Fisher, E. L., Otto, M. e Cheung, G. Y. C. (2018). Basis of virulence in enterotoxin-mediated staphylococcal food poisoning. *Frontiers in Microbiology*, 9, pp. 1–18.

Forbes, B. A. *et al.* (2008). Unusual form of oxacillin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 61(4), pp. 387–395.

Ford, B. A. (2018). *mecC*-Harboring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Hiding in Plain Sight. *Journal of Clinical Microbiology*, 65(4), p. 6.

Foster, T. J. (2017). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), pp. 430–449.

Gardete, S. e Tomasz, A. (2014). Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 124(7), pp. 2836–2840.

Hart, J. *et al.* (2014). Increased EMRSA-15 health-care worker colonization demonstrated in retrospective review of EMRSA hospital outbreaks. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 3(1), pp. 1–6.

Henderson, A. e Nimmo, G. R. (2018). Control of healthcare- and community-associated MRSA: Recent progress and persisting challenges. *British Medical Bulletin*, 125(1), pp. 25–41.

- Huang, S. S. *et al.* (2019). Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. *New England Journal of Medicine*, 380(7), pp. 638–650.
- Ingmer, H., Gerlach, D. e Wolz, C. (2019). Temperate phages of *Staphylococcus aureus*. *Gram-Positive Pathogens*, 7(5), pp. 521–535.
- Jaśkiewicz, M. *et al.* (2019). Methods used for the eradication of staphylococcal biofilms. *Antibiotics*, 8(4), pp. 174–178.
- Jenul, C. e Horswill, A. R. (2019). Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence. *Gram-Positive Pathogens*, 6(1), pp. 669–686.
- Jolivet, S. *et al.* (2020). Impact of colonization pressure on acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two intensive care units : a 19-year retrospective surveillance. *Journal of Hospital Infection*, 105(1), pp. 10–16.
- Jørgensen, J. *et al.* (2018). The majority of MRSA colonized children not given eradication treatment are still colonized one year later. Systemic antibiotics improve the eradication rate. *Infectious Diseases*, 50(9), pp. 687–696.
- Kalligeros, M. *et al.* (2019). MRSA colonization and acquisition in the burn unit: A systematic review and meta-analysis. *Burns*, 45(7), pp. 1528–1536.
- Kanwar, A. *et al.* (2019). Evaluation of an alcohol-based antiseptic for nasal decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in colonized patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 40(12), pp. 1436–1437.
- Kevorkijan, B. K. *et al.* (2018). MRSA diversity and the emergence of LA-MRSA in a large teaching hospital in Slovenia. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 66(2), pp. 235–246.
- Khan, A., Wilson, B. e Gould, I. M. (2018). Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(5), pp. 457–470.

Kiefer, A., Bogdan, C. e Melichar, V. O. (2018). Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), pp. 1–5.

Kistler, J. M. *et al.* (2020). Increasing Multidrug Antibiotic Resistance in MRSA Infections of the Hand: A 10-Year Analysis of Risk Factors. *Hand*, 15(6), pp. 877–881.

Kong, C., Neoh, H. M. e Nathan, S. (2016). Targeting *Staphylococcus aureus* toxins: A potential form of anti-virulence therapy. *Toxins*, 8(3), pp. 1–21.

Krismer, B. *et al.* (2017). The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 15(11), pp. 675–687.

Kumar, P. (2020). A review on quinoline derivatives as anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents. *BMC Chemistry*, 14(1), pp. 1–14.

Lakhundi, S. e Zhang, 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 Reviews Disease Primers*, 4(May), pp. 1–23.

Legler, D. F. e Thelen, M. (2016). Chemokines: Chemistry, biochemistry and biological function. *Chimia*, 70(12), pp. 856–859.

Lekkerkerk, W. S. N. *et al.* (2017). Newly identified risk factors for MRSA carriage in The Netherlands. *PLoS One*, 12(11), pp. 1–12.

Lepelletier, D. *et al.* (2020). Povidone Iodine: Properties, Mechanisms of Action, and Role in Infection Control and *Staphylococcus aureus* Decolonization. *American Society of Microbiology*, 105(9), pp. 581–593.

Loke, H. Y. *et al.* (2019). Length of stay and odds of MRSA acquisition: A dose–response relationship? *Epidemiology and Infection*, 147, pp. 1–8.

- Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*, 339, pp. 520–532.
- Lupia, T. *et al.* (2020). New cephalosporins for the treatment of pneumonia in internal medicine wards. *Journal of Thoracic Disease*, 12(7), pp. 3747–3763.
- Mcewen, S. A. e Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance : a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, 9(2), pp. 1–26.
- McGuinness, W. A., Malachowa, N. e DeLeo, F. R. (2017). Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(2), pp. 269–281.
- Mejia, C. *et al.* (2010). Epidemiologia e vigilância de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14(2), pp. 79–86.
- Melo-Cristino, J. *et al.* (2013). First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet*, Julho, p. 205.
- Meng, X. *et al.* (2020). Rapid Detection of *mecA* and *femA* Genes by Loop-Mediated Isothermal Amplification in a Microfluidic System for Discrimination of Different Staphylococcal Species and Prediction of Methicillin Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 11(July), pp. 1–12.
- Miller, L. S. *et al.* (2019). Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(1), pp. 123–153.
- Morrisette, T. *et al.* (2020). The evolving reduction of vancomycin and daptomycin susceptibility in mrsa—salvaging the gold standards with combination therapy. *Antibiotics*, 9(11), pp. 1–21.
- Moschou, A. *et al.* (2020). Prevalence and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in four nursing home residents in Crete, Greece. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(2), pp. 199–204.
- Moura George, F. H. (2012). Norma 029/2012 - Precauções Básicas do Controlo da Infecção (PBCI). *Direção Geral da Saúde*, pp. 1–4.

Muhlebach, M. S. *et al.* (2017). Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*, 72(4), pp. 318–326.

Negrinho, A. *et al.* (2020). Prevalência da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nos técnicos de análises clínicas e saúde pública num hospital do distrito de Lisboa: estudo de caso The prevalence of nasal colonization by methicillin-resistant Staphyloc. *Saúde & Tecnologia*, (22), pp. 34–41.

Nelson, R. E. *et al.* (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Pre- and Post-hospital Discharge Infection Risk. *Clinical Infectious Diseases*, 68(4), pp. 545–553.

Ochotorena, E. *et al.* (2019). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Other Multidrug-Resistant Colonizations/Infections in an Intensive Care Unit: Predictive Factors. *Biological Research for Nursing*, 21(2), pp. 190–197.

Ogston, A. (1881). Report upon micro-organisms in surgical diseases. *British Medical Journal*, 1(1054), pp. 369–377.

Osswald, W. e Guimarães, S. (2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto Edit. Porto.

Otto, M. (2013). Usability Cases in Education: Experiences, Challenges and Lessons Learned. *Association for Educational Communications and Technology 2009 Convention*, 303(0), pp. 324–330.

Peres, D. *et al.* (2014). Strategy to control Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The 5 year experience of a hospital. *Acta Medica Portuguesa*, 27(1), pp. 67–72.

Pérez, A. *et al.* (2013). CA-MRSA puerperal mastitis and breast abscess: A potential problem emerging in Europe with many unanswered questions. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 26(9), pp. 949–951.

Petrovic Fabijan, A. *et al.* (2020). Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nature Microbiology*, 5(3), pp. 465–472.

Proctor, R. A. (2019). Immunity to *Staphylococcus aureus*: Implications for vaccine development. *Gram-Positive Pathogens*, 7(4), pp. 766–775.

- Rieser, G. R. e Moskal, J. T. (2018). Cost Efficacy of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Decolonization With Intranasal Povidone-Iodine. *Journal of Arthroplasty*, 33(6), pp. 1652–1655.
- Rodrigues, F. J. e Coelho, P. M. (2020). Prevalência do *Staphylococcus aureus* nos Profissionais de Saúde da região centro de Portugal. *Saúde Coletiva: Solução de Problemas e Qualificação do Profissional*, pp. 164–176.
- Rodrigues, R. *et al.* (2020). Risk factors, length of stay and in-hospital mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A case-control study. *Acta Medica Portuguesa*, 33(3), pp. 174–182.
- Rodríguez-Baño, J. *et al.* (2008). Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26(5), pp. 285–298.
- Romaniuk, J. A. H. e Cegelski, L. (2015). Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1679).
- Rothstein, D. M. (2016). Rifamycins, alone and in combination. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(7), pp. 1–20.
- Sakr, A. *et al.* (2019). Expert Review of Anti-infective Therapy *Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies : a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(5), pp. 327–340.
- Septimus, E. J. e Schweizer, M. L. (2016). Decolonization in prevention of health care-associated infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), pp. 201–221.
- Simões, R. R. *et al.* (2011). High prevalence of EMRSA-15 in Portuguese public buses: A worrisome finding. *PLoS ONE*, 6(3), pp. 1–5.
- Snitser, O. *et al.* (2020). Ubiquitous selection for *mecA* in community-associated MRSA across diverse chemical environments. *Nature Communications*, (2020), pp. 1–9.
- Sobral, R. e Tomasz, A. (2019). The staphylococcal cell wall. *Gram-Positive Pathogens*, 7(4), pp. 574–591.

Sørensen, A. I. V. *et al.* (2017). A mechanistic model for spread of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) within a pig herd. *PLoS ONE*, 12(11), pp. 1–18.

Sousa, J. C. *et al.* (2016). *Antibióticos*. Edições Universidade Fernando Pessoa.

Steed, L. L. *et al.* (2014). Reduction of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic , alcohol-based nasal antiseptic. *American Journal of Infection Control*, 42(8), pp. 841–846.

Struelens, M. J. e Monnet, D. L. (2010). Prevention of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection: Is Europe Winning the Fight? . *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(S1), pp. S42–S44.

Sun, H. *et al.* (2020). Crosslinked polymer nanocapsules for therapeutic, diagnostic, and theranostic applications. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(6), pp. 1–21.

Tucaliuc, A. *et al.* (2019). Mupirocin: applications and production. *Biotechnology Letters*, 41(4), pp. 459–502.

Wang, C. *et al.* (2019). Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains selected in vitro. *BMC Microbiology*, 19(1), pp. 1–8.

Yang, J. H. *et al.* (2019). Effectiveness of an ultraviolet-C disinfection system for reduction of healthcare-associated pathogens. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(3), pp. 487–493.

Yinduo, J. (2020). *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Protocols*. Springer.

ANEXOS

Anexo I – Esquema representativo da forma como os pacientes são orientados na admissão ao internamento hospitalar (Adaptado da Norma nº018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015, DGS).

