

Sara Filipa Neiva Teixeira

Infeções da pele causadas por
***Staphylococcus aureus* resistente à**
meticilina

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021



Sara Filipa Neiva Teixeira

**Infeções da pele causadas por
Staphylococcus aureus resistente à
meticilina**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021



Sara Filipa Neiva Teixeira

**Infeções da pele causadas por
Staphylococcus aureus resistente à
meticilina**

(Sara Filipa Neiva Teixeira)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

A pele é o órgão mais exposto do corpo humano e é responsável por fornecer uma barreira ao meio externo e abrigar milhares de microrganismos. As infecções bacterianas da pele podem desenvolver-se quando as bactérias conseguem entrar através de folículos pilosos ou quando a barreira cutânea é quebrada.

Esta dissertação tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura que descreve as infecções da pele causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina bem como identificar a antibioterapia adequada e os cuidados a ter durante o tratamento. Nesse sentido, foram alvo de análise os fatores de virulência de *S. aureus* e os seus mecanismos de resistências.

Nesta dissertação, pretende-se ainda compreender a estrutura funcional das camadas da pele, a sua microbiota e os fatores de riscos associados para a contração deste tipo de infeções, quais as características que permitem a distinção entre os diferentes tipos de infeção cutânea provocada por MRSA, bem como, as patologias associadas à esta infeção pelo mesmo (impetigo, celulite, furúnculos, carbúnculos e abscessos cutâneos). Adicionalmente, são referidas algumas medidas implementadas pela Direção Geral de Saúde para a diminuição da propagação de MRSA.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental no tratamento de infeções cutâneas visto que na maioria das vezes o paciente recorre em primeiro lugar à farmácia para reportar alguma anomalia da pele. O farmacêutico deve, portanto, ser capaz de identificar o tipo de infeção e tratamento adequado, ou se o entender encaminhar o utente ao médico. Deve ainda aconselhar corretamente o uso dos antibióticos e a sua correta eliminação. O uso racional dos antibióticos não deve ser apenas responsabilidade do farmacêutico, mas de toda a população em geral (doentes, cuidadores, veterinários, médicos, agricultores...).

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*; MRSA; Pele; Resistências aos antibióticos; Antibioterapia; Infeção da pele; Fatores de virulência; Prevenção.

Abstract

The skin is the most exposed organ in the human body and is responsible for providing a barrier to the external environment and housing thousands of microorganisms. Bacterial skin infections can develop when bacteria are able to enter through hair follicles or when the skin barrier is broken.

This dissertation aims to systematically review the literature describing skin infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, as well as to identify the appropriate antibiotics and what should be done during treatment. This way, the virulence factors of *S. aureus* and their resistance mechanisms were analyzed.

In this dissertation, it is also desired to understand the functional structure of the skin layers, the microbiota and the associated risk factors to the contraction of this type of infections, the characteristics that allow the distinction between the different types of skin infection caused by MRSA, as well as the pathologies related with this infection (impetigo, cellulite, boils, carbuncles and cutaneous abscesses). Additionally, some measures implemented by the Direção Geral de Saúde to reduce the spread of MRSA are state.

The community pharmacist plays a fundamental role on the treatment of skin infections since almost always the patient first turns to the pharmacy to report any skin abnormalities. The pharmacist must therefore be able to identify the type of infection and appropriate treatment, or forward the user to the doctor if he thinks that that is what is more correct. Also, he should also correctly advise the use of antibiotics and their correct usage. The rational use of antibiotics should be not only the responsibility of the pharmacist, but of the entire population in general (patients, caregivers, veterinarians, doctors, farmers ...).

Keywords: *Staphylococcus aureus*; MRSA; Skin; Antibiotic resistance; Antibiotic therapy; Skin infection; Virulence factors; Prevention.

Agradecimentos

Quero começar por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Maria João Coelho pela atenção, disponibilidade, prontidão e sobretudo pela paciência.

Agradeço também a todos professores da Universidade Fernando Pessoa com quem tive a oportunidade de privar ao longo destes dois anos e meio, o meu obrigado por todo carinho e disponibilidade prestada.

A minha família e o meu namorado estiveram sempre presentes durante esta jornada e, por isso, sou extremamente grata.

Quero agradecer às minhas amigas de sempre e às novas amigas que a UFP me deu, à Rita e à Joana, por todo o apoio e carinho. E por celebrarem minhas conquistas como se fossem suas, o meu muito obrigada.

Para a Cristiana Costa, todos os agradecimentos do mundo não bastam, pois sem ela não escreveria esta dissertação, foi sem dúvida o meu grande pilar desta aventura. Ao meu lado desde o primeiro dia até ao último sempre com as palavras ou “gritos” certos nos momentos certos.

Quero ainda agradecer a todos os meus atuais colegas de trabalho e àqueles que se cruzaram comigo nesta caminhada na Farmácia Abelheira o meu muito obrigada pelas palavras de incentivo e pela facilidade de horário, levo um pouco de todos comigo.

“Uma laranjeira não precisa ficar dizendo que é uma laranjeira, seus frutos confirmam isso. Somos aquilo que fazemos não o que dizemos.”

Viviane Martinello

Índice

Resumo	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	vi
Lista de abreviaturas	vii
I - Introdução	1
II – Desenvolvimento	3
1. A pele.....	3
1.1 Estrutura da pele.....	3
1.2 Microbiota	6
2. <i>Staphylococcus aureus</i>	7
2.1 <i>Staphylococcus aureus</i> na pele.....	8
2.2 Fatores de virulência de <i>S. aureus</i>	10
3. MRSA (<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina).....	11
3.1 Caracterização de MRSA	11
3.2 Tipos de MRSA.....	12
3.3 Mecanismos de resistência de MRSA	13
4. Infeções de pele causadas por MRSA	15
Impetigo	16
Celulite	19
Furúnculos e Carbúnculos.....	21
Abscesso cutâneo.....	22
5. Tratamento não farmacológico.....	23
Incisão e drenagem	23
Debridamento.....	24
6. Prevenção e descolonização	25
III - Conclusão	28
IV- Referências Bibliográficas	30

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema da histologia da pele vista em corte transversal.....	3
Figura 2. Infeções causadas por <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Figura 3. Infeções bacterianas da pele.....	16
Figura 4. Impetigo bolhoso.....	17
Figura 5. Impetigo não bolhoso.....	18

Índice de Tabelas

Tabela 1. Fatores de risco que aumentam a probabilidade de adquirir MRSA.....	15
Tabela 2. Antibióticos orais para o tratamento de impetigo causado por MRSA	19
Tabela 3. Antibióticos orais para o tratamento de celulite causada por MRSA.....	20

Lista de abreviaturas

CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associado à comunidade

DGS: Direção Geral de Saúde

FnBPA: Proteína A de ligação à fibronectina

FnBPB: Proteína A de ligação à fibronectina

HA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associados aos cuidados de saúde

LA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquirido na pecuária

MDR: Resistências a múltiplas drogas

MHC: Complexo principal de histocompatibilidade

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à metilina

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBP: Proteínas de ligação à penicilina (penicilin-binding-protein)

PMN: Polimorfonucleares

PVL: Leucocidina Panton-Valentine

TLR2: Toll-like 2

SCCmec: Cassete cromossómica estafilocócica

I - Introdução

A pele é o órgão mais exposto do corpo humano, responsável por fornecer uma barreira ao meio externo e capaz de resistir a uma ampla gama de desafios e responder adequadamente aos perigos constantes (Sanford and Gallo, 2013). Para melhor compreender a ecologia da superfície da pele e os fatores que influenciam a microbiota da pele, é necessário compreender os elementos que contribuem para o ambiente cutâneo. A barreira da pele é frequentemente considerada como a camada mais externa da epiderme. No entanto, é importante reconhecer que a barreira da pele consiste em várias camadas abaixo da epiderme que afetam a sua função e abrigam vários microrganismos. Combinadas, todas as camadas da pele devem prevenir infecções e a entrada de substâncias nocivas enquanto controlam a perda de água e nutrientes. Na vanguarda desse processo, para manter a homeostase, está uma epiderme altamente queratinizada, que resulta de um processo especializado de diferenciação dos queratinócitos, o principal tipo de célula da barreira epidérmica (Sanford and Gallo, 2013) que são ativados apenas na presença de agentes patogênicos (Scudiero *et al.*, 2020).

Staphylococcus aureus é uma bactéria de Gram-positivo presente na microbiota da pele (Bitrus *et al.*, 2018) e a sua colonização assintomática é muito mais comum do que a infecção pela mesma (Chambers, 2001). A patogenicidade de *S. aureus* deve-se a uma série de fatores de virulência, fatores esses que permitem a este microrganismo invadir os tecidos provocando infecções na pele ou até mesmo levar a infecções sistêmicas (Bitrus *et al.*, 2018). Tendo em conta estas informações, torna-se então de extrema importância que seja fornecido um tratamento rápido e eficaz contra esta bactéria. Contudo, *S. aureus* evidencia elevada resistência às terapias antibióticas comuns.

As primeiras bactérias resistentes foram encontradas alguns anos após a aplicação da penicilina como tratamento, em que *S. aureus* produz enzimas β -lactamases evitando a terapia medicamentosa. Como consequência da resistência à penicilina, a meticilina foi aplicada como terapia em 1959, mas apenas dois anos depois foram destacadas as primeiras bactérias resistentes a este tratamento que ficaram conhecidas por MRSA, do inglês Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Deste modo, encontrar tratamentos alternativos para infecções por MRSA é uma prioridade de saúde pública a nível mundial (Scudiero *et al.*, 2020)

As infecções cutâneas por MRSA estão a tornar-se mais prevalentes em clínica e, cada vez mais, os dermatologistas respondem a este tipo de infecções de uma forma empírica como exemplo deste tipo de infecções temos o impetigo (bolhoso e não bolhoso), furúnculos, foliculite, carbúnculos, celulite, erisipela, abscessos e infecções de feridas, que serão abordadas nesta dissertação. As infecções de pele, que na maioria das vezes são facilmente tratadas, podem, por vezes, levar a problemas sérios de saúde. A escolha limitada de antibióticos orais para infecções por MRSA e as mudanças nos padrões de resistência a esses antibióticos criam um desafio crescente (Patel *et al.*, 2013). Ao longo desta dissertação serão abordadas as terapias medicamentosas para cada tipo de infecção associada ao MRSA, bem como as terapias não farmacológicas.

A escolha deste tema prende-se com o facto de ser profissional de farmácia de oficina há mais de 5 anos e, na maioria das vezes, o paciente recorre em primeiro lugar à farmácia para reportar alguma anomalia da pele antes do médico, por isso é de extrema importância saber distinguir uma infecção cutânea leve de uma mais grave e saber aconselhar o correto manuseamento das feridas.

Para a elaboração desta dissertação foram utilizados artigos obtidos nas seguintes bases de dados on-line: Pubmed, NCBI, Google Académico e Scielo. No decorrer da pesquisa foram tidas em consideração algumas palavras chave, nomeadamente: “skin”, “MRSA”, “*Staphylococcus aureus*”, “infections”, “MRSA treatment”. Sempre que necessário, foram utilizados operadores booleanos. Foram realizadas diferentes pesquisas de cada tema começando pela análise dos resumos/*abstracts*. Seguidamente, foram excluídos artigos fora do âmbito da pesquisa bem como dos artigos duplicados. De modo a alcançar uma informação atual e a mais correta possível, apenas se analisaram artigos publicados após o ano de 2000. Por isso, e como se sabe a medicina não é uma ciência exata e encontra-se constantemente em atualização. Artigos anteriores a 2000 podem-se encontrar desatualizados.

Com a elaboração desta dissertação pretendem-se apresentar a estrutura da pele, bem como as suas funções e flora, descrever os fatores de virulência de *S. aureus* examinando as resistências desenvolvidas pelo mesmo. Pretende-se ainda analisar as diferentes opções terapêuticas para infecções causadas por MRSA e descrever alguns dos cuidados a ter com a pele, para prevenção de infecções causadas por MRSA.

II – Desenvolvimento

1. A pele

A pele é maior órgão do corpo humano, sendo colonizada por milhares de microrganismos (bactérias, fungos e vírus) benéficos que desempenham um papel essencial na proteção contra agentes patógenos invasores (Byrd *et al.*, 2018), para além disso funciona como barreira física impedindo a entrada dos mesmos (Belkaid and Segre, 2014). Esta barreira entre o corpo e o meio ambiente, previne a perda de água e eletrólitos e auxilia na regulação da temperatura corporal (Khavkin and Ellis, 2011). Quando a barreira da pele é quebrada ou quando o equilíbrio entre os microrganismos comensais e patógenos é alterado podem desencadear-se infeções graves da pele, que por sua vez podem provocar infeções sistémicas (Byrd *et al.*, 2018).

1.1 Estrutura da pele

A pele está organizada em três camadas, começando pela camada mais externa denominada de epiderme, seguida da derme e a mais interna a hipoderme como é demonstrado pela Figura 1. Na estrutura da pele podemos encontrar glândulas sebáceas, folículos capilares e glândulas sudoríparas (Scudiero *et al.*, 2020; Khavkin and Ellis, 2011).

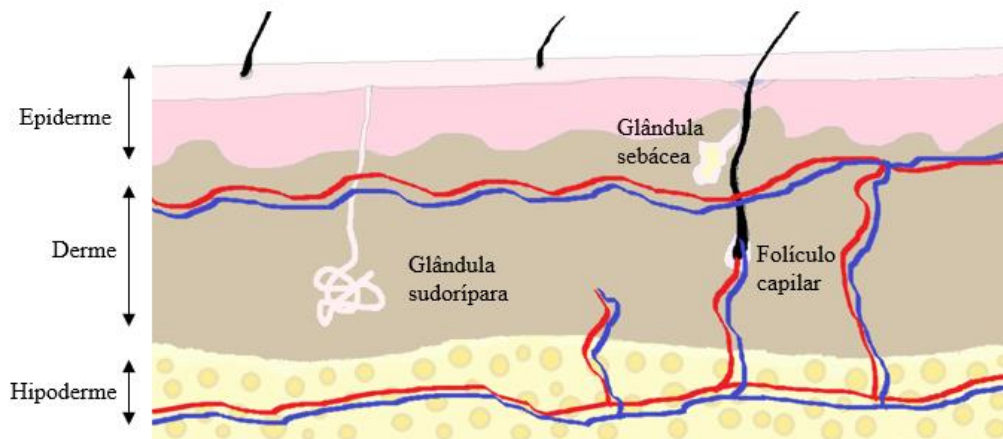


Figura 1. Esquema da histologia da pele, vista em corte transversal. (Adaptado de Grice and Segre, 2011)

1.1.1 Epiderme

A epiderme, camada mais superficial da pele (Wong *et al.*, 2016) é composta por um epitélio estratificado que tem a capacidade de se auto renovar tanto em condições normais, ditas condições homeostáticas, como em condições de lesão (Segre, 2006). Esta característica deve-se à capacidade do queratinócito se mover pelas distintas camadas da pele (Khavkin and Ellis, 2011).

1.1.2 Derme

A derme é formada, essencialmente, por tecido conjuntivo. Na sua constituição predominam as fibras elásticas e fibras de colagénio, uma grande quantidade de vasos sanguíneos e linfáticos, assim como numerosas terminações nervosas responsáveis pela sensação de dor, tato, pressão e temperatura (Wong *et al.*, 2016; Khavkin and Ellis, 2011). Esta camada é responsável por fornecer a maior parte da resistência mecânica e elasticidade à pele, e tem geralmente menos de 2 mm de espessura, podendo chegar até 4 mm nas costas, em adultos (Wong *et al.*, 2016). A derme encontra-se dividida em subcamadas, a subcamada papilar e a subcamada reticular (Khavkin and Ellis, 2011).

1.1.3 Hipoderme

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, encontra-se abaixo da derme e logo acima do músculo (Khavkin and Ellis, 2011). É uma camada de tecido conjuntivo frouxo que isola o corpo e o protege de lesões mecânicas, servindo ainda como reserva de energia. As principais células desta camada são adipócitos dispostos em lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo, podendo ainda encontrar-se fibroblastos e macrófagos (Wong *et al.*, 2016; Khavkin and Ellis, 2011). A espessura desta camada varia de indivíduo para indivíduo e nas diferentes partes do corpo, tendo em conta a quantidade de tecido adiposo (Khavkin and Ellis, 2011).

1.1.4 Glândulas sudoríparas

As glândulas sudoríparas são sistemas tubulares em espiral (Wilke *et al.*, 2007) que se dividem em dois tipos: écrinas e apócrinas. As primeiras encontram-se em quase toda a superfície da pele, onde secretam suor e são essenciais na termorregulação. O suor écrino é composto praticamente por água, mas também por sal e eletrólitos que acidificam a pele, fornecendo-lhe uma barreira fria, seca e ligeiramente ácida (Sanford and Gallo, 2013).

Este ambiente tem um papel crucial na limitação da composição de micróbios que conseguem sobreviver e proliferar. Por outro lado, as glândulas apócrinas estão presentes desde do nascimento, mas é apenas na puberdade que se tornam ativas. A sua distribuição é mais limitada, encontrando-se maioritariamente em locais como a axila, regiões perianais e genitais. O suor apócrino é composto por proteínas, lípidos e esteróides inodoros. É a presença de bactérias que degradam estes compostos que produz o odor característico do suor (Sanford and Gallo, 2013).

1.1.5 Unidade pilossebácea

A estrutura que consiste no pêlo, folículo piloso e glândula sebácea é conhecida como unidade pilossebácea. As glândulas sebáceas são responsáveis por secretar o sebo

que é uma substância rica em lípidos e que por isso funciona como lubrificante do cabelo e da pele (Sanford and Gallo, 2013). Estão distribuídas por todo o corpo exceto nas palmas das mãos, plantas dos pés e determinadas áreas da zona de genital (Khavkin and Ellis, 2011).

1.2 Microbiota

Entende-se por microbiota comensal, o conjunto de microrganismos que não são prejudiciais e podem fornecer benefícios ao hospedeiro (Kong and Segre, 2012). Contudo, em determinadas situações estes mesmo organismos podem se tornar patogênicos para o hospedeiro (Byrd *et al.*, 2018). Um microrganismo patógeno é aquele que é capaz de gerar infecções no hospedeiro.

Geralmente, o ser humano nasce num ambiente estéril, mas rapidamente é colonizado por micróbios. O momento do parto é crucial para esta colonização, uma vez que os bebês que nascem através de parto normal têm uma microbiota semelhante à microbiota vaginal da mãe, e os bebês que nascem de cesariana apresentam uma microbiota mais semelhante à microbiota da pele da mãe (Rosenthal *et al.*, 2008).

A composição da microbiota da pele varia também nos diferentes locais do corpo (Byrd *et al.*, 2018), bem como com as características físicas que podem ser observadas macroscopicamente. As palmas das mãos e as plantas dos pés possuem uma pele mais grossa e ausência de pelos, as pálpebras por sua vez uma pele fina e frágil. Em locais como o couro cabeludo ou a axila pode ocorrer o crescimento denso de pêlos e noutros locais como o rosto, costas e tórax produzem mais oleosidade (Sanford and Gallo, 2013). Em regiões da pele mais quentes e húmidas o crescimento de bacilos de Gram-negativo, de *Corynebacterium* spp. e *Staphylococcus aureus* é favorecido. Uma maior densidade de glândulas sebáceas estimula o crescimento de microrganismos como *Propionibacterium* spp. e *Malassezia* spp. (Grice and Segre, 2011). Estas diferenças anatómicas explicam parte da diversidade das comunidades microbianas que residem na pele (Sanford and Gallo, 2013). Fatores específicos do hospedeiro, como por exemplo idade e sexo, contribuem para a variabilidade observada na flora microbiana da pele, durante a adolescência as mudanças na produção de sebo são diretamente proporcionais ao número de bactérias da pele (Grice and Segre, 2011).

Os fatores comportamentais individuais também alteram as condições da superfície da pele (Sanford and Gallo, 2013). Fatores como a toma de medicamentos (por exemplo: antibióticos e esteróides); práticas de higiene e a utilização de produtos cosméticos têm capacidade de alterar as condições de superfície, afetando assim a microbiota da pele. Fatores ambientais como a temperatura, humidade e exposição à radiação ultravioleta podem também alterar as condições da pele e influenciar a estrutura da comunidade microbiana da pele (Rosenthal *et al.*, 2008).

2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus foi descoberto pela primeira vez em Aberdeen na Escócia em 1880, pelo médico cirurgião Alexander Ogston em pacientes com feridas ulceradas. Esta bactéria possui as seguintes características; é uma coccobacilo de Gram-positivo (Scudiero *et al.*, 2020), pertence ao género *Staphylococcus*, filo Firmicutes, tem aproximadamente 0,8µm de diâmetro, microscopicamente tem o aspeto de “cacho de uvas”, aeróbio ou anaeróbio; a temperatura ótima de crescimento é aos 37 ° C, a pH 7,4. Trata-se de uma bactéria hemolítica e, por isso, em placas de gelose-sangue forma um anel com halo transparente à volta das colónias. *S. aureus* não é formador de esporos nem flagelos, mas possui uma cápsula, é capaz de produzir um pigmento amarelo dourado e de decompor o manitol. É positivo para os testes de coagulase plasmática, fermentação da lactose e desoxirribonuclease (Guo *et al.*, 2020).

S. aureus tem a capacidade de se adaptar bem ao hospedeiro humano e ao ambiente de saúde (Marques and Abbade, 2020). Faz parte da microbiota humana, frequentemente encontrado na pele e nas mucosas (Tsouklidis *et al.*, 2020), particularmente na axila, região inguinal e na cavidade nasal (Marques and Abbade, 2020). Por esta razão, rapidamente se tornou uma das principais causas de infeções hospitalares (Marques and Abbade, 2020). Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), *S. aureus* é uma das nove bactérias que causam maior preocupação a nível internacional (WHO, 2014). Como se pode observar na Figura 2, pode provocar várias complicações clínicas como infeções da pele, endocardite, infeções do trato urinário, mastite, meningite, osteomielite,

intoxicação alimentar, infeções associadas à formação de biofilme, septicemia (Scudiero *et al.*, 2020) e síndrome do choque tóxico (Bhargava *et al.*, 2013).

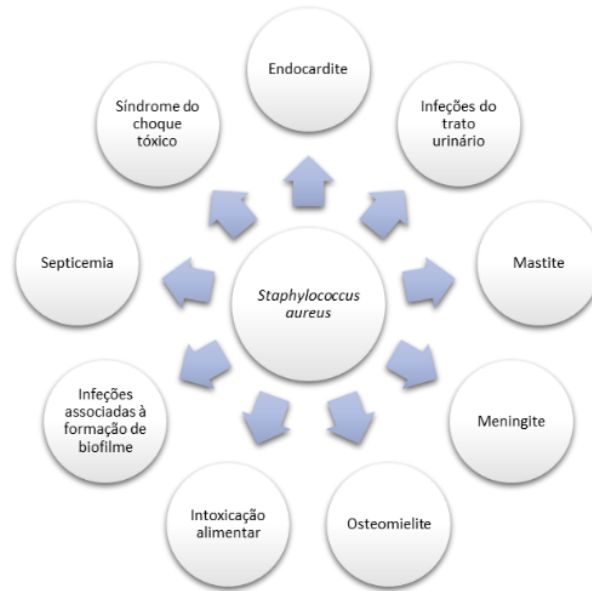


Figura 2. Infeções causadas por *Staphylococcus aureus*. (Adaptado de Scudiero *et al.*, 2020)

2.1 *Staphylococcus aureus* na pele

Dentro das infeções cutâneas que *S. aureus* pode provocar podemos incluir o impetigo, furúnculos, foliculite, carbúnculos, abscessos e infeções de feridas (Bhargava *et al.*, 2013). As infeções da pele e tecidos moles são as doenças bacterianas mais comuns e *S. aureus* é a principal causa de infeção retardada em feridas agudas e crónicas (Wamel, 2017; Lee *et al.*, 2018).

Quando por algum motivo as barreiras cutâneas e/ou mucosas são rompidas por exemplo em feridas, doenças crónicas da pele (psoríase, dermatite atópica) ou em alguma intervenção cirúrgica, *S. aureus* pode conseguir alcançar os tecidos subjacentes e assim atingir a corrente sanguínea provocando uma infeção sistémica. São mais vulneráveis para contrair estas infeções, os indivíduos com dispositivos médicos invasivos como cateteres venosos periféricos e centrais e indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos (Lee *et al.*, 2018).

2.1.1 Etapas da infecção por *Staphylococcus aureus* na pele lesada:

Início da infecção:

As infecções na pele iniciam-se normalmente por contacto direto do principal reservatório, o nariz, com feridas abertas na pele. *S. aureus* possui proteínas de ligação, como proteína A de ligação à fibronectina (FnBPA), proteína B de ligação à fibronectina (FnBPB), superfície regulada por ferro proteína A determinante (IsdA), fator de aglutinação A (ClfA), fator de aglutinação B (ClfB), adesina e colagénio que se ligam às proteínas da matriz extracelular como fibronectina e citoqueratina e facilitam a ligação e multiplicação da bactéria em tecidos feridos.

S. aureus influencia o influxo de leucócitos polimorfonucleares (PMN) envolvendo ativadores (peptídeos formilados e solúveis em fenol peptídeos de modulina (PSM)) e inibidores (por exemplo, inibidores de quimiotaxia proteína de *S. aureus* (CHIPS) e proteína inibidora de FPRL1 (FLIPr)) de PMN quimiotaxia. Os peptídeos PSM também promovem a libertação de lipoproteínas pró-inflamatórias que ativam o recetor Toll-like 2 (TLR2) e contribuem para a inflamação local (Lee *et al.*, 2018).

Formação de abcesso:

S. aureus produz uma enzima, a coagulase, que tem a capacidade de polimerizar a fibrina e deste modo formar uma “cápsula” à volta do local da infecção, local que se designa de abcesso. A capacidade dos PMNs, que se encontram em grande número num abcesso, para eliminar *S. aureus* é limitado por leucocidinas e pelos fatores de virulência. A inflamação provocada por PMNs ativados é ainda aumentada por um superantígeno que se liga ao principal complexo histocompatibilidade (MHC) classe II de apresentação de antígeno e ativam uma grande percentagem de células T causando “hiper-inflamação” (Lee *et al.*, 2018).

Infeção sistémica:

Os abscessos podem mais tarde libertar pus e bactérias vivas para a superfície da pele promovendo a transmissão de patógenos ou então para corrente sanguínea podendo causar bacteremia.

Já na corrente sanguínea a bactéria pode aderir às superfícies endoteliais e plaquetas, pode provocar endocardite, promover a formação de metástases, abscessos ou induzir a absorção de bactérias no endotélio células, local onde os antibióticos e as defesas do hospedeiro não conseguem chegar (Lee *et al.*, 2018).

2.2 Fatores de virulência de *S. aureus*

Os fatores de virulência são características inatas ou adquiridas que conferem patogenicidade a *S. aureus*. Este consegue produzir enterotoxinas, toxinas esfoliativas e leucocidina Pantón-Valentine (PVL) capazes de originar doenças em indivíduos saudáveis (Scudiero *et al.*, 2020). O gene da toxina PVL é responsável por essencialmente converter os tecidos do hospedeiro em nutrientes necessários para o desenvolvimento da bactéria. Esta exotoxina faz isso destruindo leucócitos locais e outras células de defesa do hospedeiro, a fim de se expressar como um superantígeno virulento (Tsouklidis *et al.*, 2020).

S. aureus tem ainda a capacidade de formar biofilmes em tecidos e dispositivos médicos, que lhe permite invadir tecidos podendo posteriormente provocar doenças sistêmicas (Scudiero *et al.*, 2020).

Ao longo do tempo *S. aureus* desenvolveu diferentes estirpes que mostraram resistência à meticilina (MRSA) ou resistências a múltiplas drogas (MDR). O gene *mecA* e *mecC*, localizados na cassete cromossômica estafilocócica *mec* (SCC*mec*), estão envolvidos na resistência à meticilina, causando resistência de amplo espectro contra todos antibióticos β -lactâmicos (Scudiero *et al.*, 2020).

3. MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina)

3.1 Caracterização de MRSA

Na década de 1940 Fleming descobriu acidentalmente a penicilina tornando-se pioneiro na era dos antibióticos para o tratamento de infecções (Guo *et al.*, 2020). A penicilina é um antibiótico β -lactâmico, que apresenta como mecanismo de ação a inibição da biossíntese da parede celular bacteriana, tem como alvo o peptidoglicano, que é o principal componente estrutural da parede celular, tendo o papel fundamental na integridade da bactéria. O peptidoglicano é constituído por aminoácidos e por cadeias de glicanos, formadas por unidades repetidas de N-acetilglucosamina e de ácido N-acetilmurâmico, ligadas entre si por uma ligação glicosídica β -1,4 (Peacock and Paterson, 2015).

Os antibióticos β -lactâmicos atuam na etapa de transpeptidação agindo como substrato similares da cadeia lateral do peptidoglicano D-Ala-D-Ala sobre a qual as PBPs (penicilin-binding-protein) atuam. Desta forma, a penicilina fragiliza a parede bacteriana, provocando a lise osmótica da bactéria (Peacock and Paterson, 2015; Lakhundi and Zhang, 2018). Na altura, as doenças infecciosas causadas por *S. aureus* foram bem controladas, porém com uso generalizado da penicilina foram aparecendo as primeiras resistências a este antibiótico. Esta resistência foi justificada pela capacidade de *S. aureus* produzir uma enzima, a penicilinase, capaz de hidrolisar o anel β -lactâmico da penicilina, inativando assim as propriedades antibacterianas da molécula (Guo *et al.*, 2020). Esta enzima é mediada por plasmídeo e por isso é facilmente transferida por transdução ou conjugação, fazendo com que haja quase 90 a 95% de estirpes de *S. aureus* em todo o mundo resistentes à penicilina (Lakhundi and Zhang, 2018).

Mais tarde, para fazer face a este problema os cientistas desenvolveram uma nova penicilina semissintética resistente à penicilinase chamada meticilina, capaz de resistir à hidrólise da β -lactamase. A meticilina foi então aplicada em clínica e controlou eficazmente as infecções bacterianas causadas por *S. aureus* resistentes à penicilina. No entanto, apenas dois anos depois da introdução da meticilina o cientista britânico Jevons

relatou o isolamento de uma nova estirpe resistente à meticilina, os MRSA (Lakhundi and Zhang, 2018).

Esta resistência deve-se à presença de um gene, *mecA*, que codifica a proteína 2a ou 2 de ligação à penicilina (PBP2 e PBP2a), que foi integrado ao elemento cromossômico (SCCmec) de *S. aureus* de sensíveis à meticilina (Guo *et al.*, 2020) (Peacock and Paterson, 2015). Nas décadas de 1980 e 1990, foram relatados surtos de MRSA em quase toda a parte desde os Estados Unidos, Reino Unido, Irlanda, Austrália até Extremo Oriente (Lakhundi and Zhang, 2018).

Ao contrário da resistência à penicilina, a resistência adquirida pelo gene *mecA* é de largo espectro, oferecendo resistência a todos os antibióticos β -lactâmicos, exceto às cefalosporinas de 5ª geração, particularmente a ceftarolina e o ceftobiprol (Lakhundi and Zhang, 2018; Peacock and Paterson, 2015).

Apesar da meticilina já não ser usada clinicamente, o termo MRSA permaneceu, referindo-se praticamente a todos os β -lactâmicos (Peacock and Paterson, 2015).

3.2 Tipos de MRSA

No início, os MRSA estavam apenas associados a ambientes de saúde como hospitais ou outros locais prestadores de cuidados de saúde, bem como a pessoas associadas a esses ambientes, designando-se por **HA-MRSA**. Estes tipos de infecções, na maioria das vezes, são difíceis de tratar pois apresentam resistência a várias classes de antibióticos. São muitos os fatores que contribuem para o sucesso do *S. aureus* como patógeno, tal como a sua capacidade de persistir como um microrganismo comensal, a sua capacidade de resistir a vários agentes antimicrobianos e a sua variedade de fatores de virulência. HA-MRSA estão entre as causas mais comuns de infecções associadas a catéter intravenoso, pneumonias associadas à ventilação, endocardite infecciosa nosocomial e infecções de feridas (Lakhundi and Zhang, 2018).

Os fatores de risco para infecção por MRSA associada a cuidados de saúde (HA-MRSA) incluem exposição prévia a antibióticos, admissão hospitalar atual ou recente, cirurgia, dispositivos invasivos de saúde e exposição a um paciente colonizado por MRSA (Estes, 2011).

No entanto, rapidamente os MRSA deixaram de ser apenas patógenos nosocomiais e tornaram-se uma das principais causas de infecções associadas à comunidade. Na década de 1980 foram descritas as primeiras estirpes de MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA). CA-MRSA é geneticamente distinto do MRSA hospitalar (HA-MRSA), sendo resistente a menos antibióticos não β -lactâmicos. As estirpes de CA-MRSA são limitadas às populações fora dos cuidados de saúde, responsáveis por causar infecções graves da pele e dos tecidos moles, causando foliculite, lesões postulares e abscessos, principalmente em indivíduos jovens e saudáveis, sem fator de risco para aquisição de HA-MRSA (Lakhundi and Zhang, 2018). Contudo com o passar do tempo a distinção epidemiológica, bem como molecular entre esses dois tipos de MRSA tornou-se cada vez menos definido, conforme inumeráveis relatos de CA-MRSA em cuidados de saúde, como responsável por surtos nosocomiais.

MRSA também é conhecido em animais (LA-MRSA). A colonização e infecção por MRSA foram descritos em vários animais, desde animais de companhia a animais selvagens. Isto deve-se ao uso indiscriminado de antibióticos não só no controlo de infecções como na alimentação animal como estimulante de crescimento, contribuindo para um aumento da resistência dos microrganismo e disseminação genética de animais para humanos, seja por contato direto como cuidadores e veterinários ou através da cadeia alimentar como a ingestão de produtos alimentares de origem animal. Ou seja, humanos em contato direto com animais colonizados por MRSA têm risco aumentado de colonização e consequente infecção por LA-MRSA (Lakhundi and Zhang, 2018; Rodriguez-Noriega and Seas, 2010).

3.3 Mecanismos de resistência de MRSA

A resistência de *S. aureus* pode ser intrínseca, isto é, características inatas da bactéria que a permite resistir ao tratamento com antibióticos ou por outro lado pode ser adquirida a bactéria desenvolve características para resistir. Em relação à resistência intrínseca da bactéria podemos encontrar a permeabilidade da membrana celular que quando é reduzida pela regulação negativa de porinas ou pela substituição de porinas por canais mais seletivos, o metabolismo energético da bactéria é afetado e a absorção do antibiótico é reduzida, comprometendo assim o seu efeito terapêutico (Blair *et al.*, 2014; Guo *et al.*,

2020). O sistema de efluxo ativo das bactérias também se encontra neste primeiro grupo foi descoberto em 1980 por Ball e McMurry quando estudavam a resistência de *Escherichia coli* para tetraciclina (Guo *et al.*, 2020). As bombas de efluxo correspondem a uma proteína membranar que tem a capacidade de transportar ativamente antibióticos para fora da célula, reduzindo assim a concentração intracelular do antibiótico, o que pode por um lado aumentar o desenvolvimento de mais resistência e por outro impedir que este exerça o seu efeito terapêutico (Blair *et al.*, 2014; Piddock, 2006; Jang, 2016). Para além de comprometer a atividade farmacológica dos antibióticos, as bombas de efluxo de *S. aureus* tem ainda a capacidade de aumentar a patogenicidade bacteriana através da “expulsão” de moléculas antibacterianas produzidas pelo hospedeiro e da secreção de fatores de virulência (Jang, 2016). A produção excessiva de β -lactamases é outra característica inata que permite à bactéria escapar aos tratamentos, pela capacidade da enzima em inativar os antibióticos β -lactâmicos pela hidrólise do anel β -lactâmico que é essencial para a atividade farmacológica dos mesmos (Khan *et al.*, 2014).

Por outro lado, existe a resistência adquirida que pode ser através de mutações, aquisição de genes de resistência e é mediada pela existência do biofilme. O biofilme bacteriano é uma estrutura extracelular complexa composta por uma população microbiana ligada à superfície de um tecido ou dispositivo e seus microrganismos internos são rodeados por uma matriz polimérica extracelular altamente hidratada que é uma forma protetora de sobrevivência para as bactérias (Craft *et al.*, 2019; Saxena *et al.*, 2019), pois facilita a resistência à interferência mecânica, às defesas do hospedeiro e ao tratamento com antibióticos (Lee, *et al.*, 2018).

4. Infeções de pele causadas por MRSA

Na tabela 1 estão descritos alguns dos fatores que aumentam a probabilidade de aquisição de MRSA (Ducel, 2007). Estes são alguns dos fatores/condições presentes em pacientes com infeções cutâneas.

Tabela 1. Fatores de risco que aumentam a probabilidade de adquirir MRSA (Adaptado de Ducel, 2007)

Fatores de Risco do Doente para aquisição de MRSA
Possíveis locais de colonização ou infeção: <ul style="list-style-type: none">· Nariz, garganta, períneo, pregas inguinais, vagina ou reto (com menos frequência);· Pele da área das nádegas em pacientes acamados;· Lesões superficiais da pele, úlceras de pressão, úlceras, dermatite;· Feridas cirúrgicas e queimaduras;· Dispositivos invasivos (cateteres intravasculares e urinários, pacientes ostomizados e traqueiaostomizados).
Internamentos prolongados;
Pacientes idosos, particularmente com mobilidade reduzida, imunossupressão ou antibioterapia anterior
Pacientes em unidades especiais, por ex. Unidade de cuidados intensivo e unidade de queimados ou hospitais de referência;
Deslocações frequentes de pacientes e funcionários entre enfermarias ou hospitais;
Uso excessivo de antibióticos;
Superlotação de pacientes;
Insuficiência de recursos humanos;
Instalações inadequadas para lavagem das mãos e isolamento adequado dos doentes.

A pele é parte integrante do sistema imunológico, servindo como primeira linha de defesa contra infeções bacterianas (Ibrahim, 2015). As infeções da pele resultam da invasão microbiana da pele e de suas estruturas de suporte (Ramakrishnan *et al.*, 2015).

O principal fator leva ao desenvolvimento de infecção de pele envolve a quebra da barreira cutânea. São várias as condições que podem surgir desse processo, diferindo principalmente pela profundidade e extensão do envolvimento da pele (Ibrahim, 2015). As infecções de pele podem variar de infecções superficiais leves a abscessos profundos, que por sua vez pode exigir hospitalização ou uso de antibióticos (Estes, 2011).

A Figura 3 fornece uma ilustração gráfica de várias infecções da pele e sua localização, nas diferentes camadas da pele (Ibrahim, 2015).

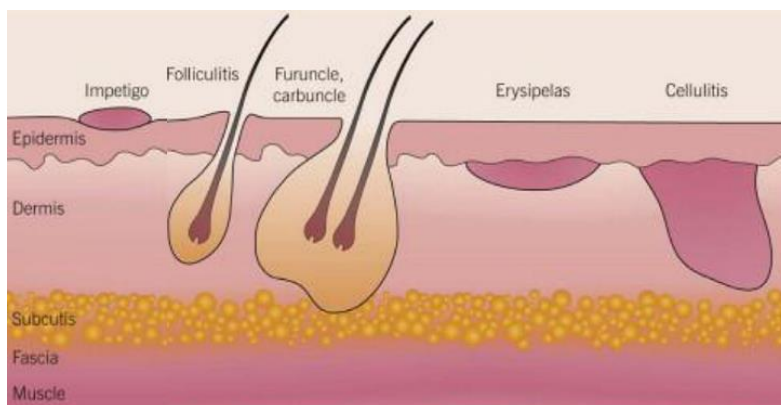


Figura 3. Infecções bacterianas da pele (Adaptada de Ibrahim, 2015)

O envolvimento mais superficial é visto no impetigo e na erisipela envolvendo a epiderme e a derme superior, respectivamente (Ibrahim, 2015). O envolvimento da camada mais profunda é observado na celulite e nos abscessos (Ibrahim, 2015). Já os furúnculos e carbúnculos são infecções do folículo piloso, que se estende pela derme até o tecido subcutâneo, onde se forma um pequeno abscesso. Por sua vez, a foliculite é uma inflamação mais superficial e o pus encontra-se limitado à epiderme (Stevens *et al.*, 2014)

Impetigo

O impetigo é uma infecção superficial da pele que envolve a epiderme e as bactérias *Streptococcus* do grupo A e *Staphylococcus aureus* são os principais responsáveis (Ibrahim, 2015). A patogênese inclui a “impetiginização” primária isto é invasão bacteriana direta da pele intacta ou secundária como infecção bacteriana da flora cutânea comprometida (Ibrahim, 2015).

Existem duas apresentações diferentes de impetigo: impetigo bolhoso e impetigo não bolhoso. O **impetigo bolhoso** é mais comum em crianças de 2 a 5 anos e *Staphylococcus aureus* é o único responsável por este tipo. O impetigo bolhoso inicia-se com uma vesícula que rapidamente se amplia para uma bolha grande, frágil e flácida com base húmida eritematosa brilhante que pode romper e escoar um líquido amarelo, deixando um crosta castanha, que desaparece geralmente dentro de duas a três semanas sem deixar cicatriz (Holly *et al.*, 2014; Murphy, 2012). Na Figura 4, podemos ver a forma inicial de impetigo bolhoso. Estas bolhas maiores formam-se devido às toxinas esfoliativas produzidas por *S. aureus* que provocam o descolamento da epiderme, favorecendo o aparecimento de bolhas (Murphy, 2012; Holly *et al.*, 2014). Esta é uma infecção autolimitada que ocorre principalmente em regiões como área da fralda, axilas, tronco e pescoço (Ibrahim, 2015). Sintomas como dor, prurido e desconforto cutâneo estão associados ao impetigo (Feaster and Singer, 2010; Holly *et al.*, 2014). Já os sintomas sistêmicos não são comuns, mas podem incluir febre, diarreia e fraqueza (Holly *et al.*, 2014).



Figura 4. Impetigo bolhoso (Adaptada de Ibrahim, 2015)

O **impetigo não bolhoso** também começa como uma vesícula, mas evolui para uma pústula “cor de mel”. As superfícies corporais expostas, como o rosto e as extremidades, são os locais mais comuns, como se pode verificar na Figura 5. Geralmente, este tipo de infecção cutânea é consequência de pequenos traumas que permitem a invasão do

patógeno. Pode iniciar com uma infecção por *Streptococcus* que é rapidamente contaminado com *Staphylococcus aureus* (Ibrahim, 2015).



Figura 5. Impetigo não bolhoso (Adaptada de Ibrahim, 2015)

Alterações da flora normal da pele como escoriações, traumas, picadas de insetos, eczema e escabiose, bem como indivíduos portadores de MRSA, indivíduos que vivam áreas quentes e húmidas, falta de higiene ou contacto próximo com alguém infetado aumentam a probabilidade de contrair impetigo (Ibrahim, 2015; Murphy, 2012). Todos os pacientes devem ser educados e aderir a uma boa higiene da pele, as lesões cutâneas devem ser limpas com água morna e sabão. A remoção das crostas deve ser realizada no impetigo não bolhoso. Sempre que as lesões forem locais e inferiores a cinco lesões deve-se optar por antibióticos tópicos, como a mupirocina duas vezes por dia, durante 5 dias (Stevens *et al.*, 2014). A mupirocina é um antibiótico inibidor da síntese proteica, com mecanismo bacteriostático, que atua na subunidade 50S do ribossoma através de um mecanismo competitivo com a isoleucina para a isoleucil-tRNA sintetase, bloqueando a síntese proteica. A mupirocina na pele difunde bem e sofre fraca metabolização, o pH ácido da pele beneficia a sua ação antibacteriana (Sousa, 2005).

Os antibióticos sistémicos são indicados para doença mais disseminada, quando há mais de cinco lesões, febre e/ou linfadenopatia regional, na tabela 2 estão descritos os antibióticos orais a usar no caso de impetigo provocado por MRSA com as doses de adulto e pediátrica (Ibrahim, 2015). O tratamento inicial de infecção por MRSA deve ser trimetoprim/sulfametoxazol. A clindamicina oral penetra nas estruturas da pele, mas o

seu uso deve ser limitado pois este antibiótico aumenta o risco de contrair colite pseudomembranosa (Ibrahim, 2015).

Tabela 2: Antibióticos orais para o tratamento de impetigo, causado por MRSA (Ibrahim, 2015)

Medicamento	Dose adultos	Dose pediátrica
Clindamicina	300-450 mg quatro vezes ao dia	20 mg/kg por dia, dividido em três tomas
Trimetoprim-sulfametoxazol	1-2 comprimidos duas vezes por dia	8-12 mg/kg por dia, dividido em duas tomas

Celulite

A celulite é uma inflamação piogénica aguda que se encontra disseminada na derme e no tecido subcutâneo, pode evoluir para uma ferida, úlcera ou dermatose e, em situações mais graves, pode causar necrose mais profunda, resultando na formação de abscesso dérmico e subcutâneo, fascíte e mionecrose (Ibrahim, 2015; Tsarouhas, 2018). A celulite apresenta eritema, edema, calor e sensibilidade local, acompanhados de febre e mal-estar (Ibrahim, 2015; Tsarouhas, 2018). *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A são as causas mais comuns de celulite (Chira and Miller, 2010).

São vários os fatores que podem predispor um indivíduo ao desenvolvimento de celulite. Pacientes imunocomprometidos, edema causado por insuficiência venosa, edema causado por obstrução linfática, pacientes com história de celulite, uso de drogas intravenosas, consequências de intervenções de lipoaspiração e de operações ao cancro da mama parecem estar associados ao desenvolvimento desta patologia (Ibrahim, 2015) (Tsarouhas, 2018). A rutura da barreira cutânea (ferida na perna, dedo do pé fissurado, úlcera de pressão ou dermatose na perna), linfedema, insuficiência venosa e obesidade encontram-se especialmente associados à celulite dos membros inferiores (Roberts and Chambers, 2005). Curativos com solução salina estéril e fria diminuem a dor local e são particularmente indicados na presença de lesões bolhosas. Por outro lado, a aplicação de calor húmido pode auxiliar na localização de um abscesso associado à celulite. As áreas

afetadas devem ser elevadas, facilitando a drenagem, além disso, a pele deve ser suficientemente hidratada para evitar ressecamento e ruturas da pele (Ibrahim, 2015).

De acordo com as diretrizes de prática clínica da Infectious Disease Society of America de 2011, a celulite purulenta é potencialmente atribuível a *S. aureus* e deve ser tratada com terapia empírica para infecção causada por MRSA (Ibrahim, 2015). Na tabela 3 estão descritos os antibióticos orais usados no tratamento da celulite.

Tabela 3: Antibióticos orais para o tratamento de celulite causada por MRSA (Ibrahim, 2015)

Medicamentos	Dose de adulto	Dose de criança
Clindamicina	300-450mg três vezes por dia	40 mg/kg/dia dividido em três ou quatro tomas
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 comprimido duas vezes por dia	8-12 mg de trimetoprim/kg/dia dividido em duas tomas
Doxiciclina	100 mg duas vezes por dia	≤45 kg: 4 mg/kg/dia dividido em duas tomas > 45 kg: 100 mg duas vezes ao dia
Minociclina	200 mg por dia, depois 100 mg duas vezes ao dia	4 mg/kg/dia toma única ou dividido em duas tomas
Linezolida	600 mg duas vezes ao dia	<12 anos: 30 mg/kg/dia dividido em três tomas 12 anos: 600 mg duas vezes ao dia
Tedizolida	200 por via oral uma vez ao dia	-----

A erisipela é uma infecção de pele que se distingue da celulite por envolver apenas a derme superior, apresentando-se com uma aparência endurecida, "casca de laranja" com uma borda elevada que é demarcada da pele normal (Tsarouhas, 2018). *Streptococcus* β-hemolítico é o organismo isolado mais comum (Ibrahim, 2015).

Furúnculos e Carbúnculos

Os furúnculos são mais frequentes nas áreas ricas em folículos pilosos, como axilas e região glútea e são a porta de entrada para *S. aureus*. Os furúnculos estendem-se através da derme para o tecido subcutâneo, onde se forma um pequeno abscesso (Stevens *et al.*, 2014). Um furúnculo apresenta-se então como um nódulo eritematoso, doloroso, com pústulas na superfície e um ponto de drenagem (Marques and Abbade, 2020). Diferem de foliculite, em que a inflamação é mais superficial e o pus está limitado à epiderme (Stevens *et al.*, 2014).

Por sua vez o carbúnculo é a junção de dois ou mais furúnculos no mesmo local, com múltiplos pontos de drenagem, que tende a se estender mais profundamente na hipoderme (Stevens *et al.*, 2014; Marques and Abbade, 2020). O carbúnculo pode aparecer em qualquer área do corpo com folículos pilosos, no entanto, é mais comum na região cervical posterior, costas e coxas. Indivíduos diabéticos, alcoólicos, desnutridos, imunocomprometidos, obesos, anêmicos e que apresentam eczema cutâneo ou sejam colonizados por MRSA estão mais predispostos a desenvolver furúnculos (Marques and Abbade, 2020).

Os furúnculos frequentemente rompem e drenam espontaneamente ou através da aplicação de calor húmido. A compressão precoce da lesão deve ser evitada e a drenagem cirúrgica deve ser realizada na fase de flutuação (Marques and Abbade, 2020).

No caso de furúnculos pequenos e isolados o tratamento pode ser feito recorrendo a antibióticos tópicos como ácido fusídico ou mupirocina, três vezes ao dia, durante sete a dez dias (Marques and Abbade, 2020). Os antibióticos sistêmicos estão indicados no caso dos furúnculos e carbúnculos apresentarem um halo eritematoso igual ou superior a 2 cm. Conforme mencionado anteriormente, o CA-MRSA é resistente a antibióticos β -lactâmicos, como as cefalosporinas até à 4ª geração. A resistência às cefalosporinas é relevante para a prática clínica, pois estão entre os antibióticos mais utilizados para o tratamento de infeções de pele. Portanto, as infeções por CA-MRSA podem não ser tratáveis pela maioria dos regimes de tratamento usados empiricamente para essas infeções. Os antibióticos indicados são aqueles com ação contra MRSA, como sulfametoxazol/trimetoprima ou clindamicina durante sete dias em casos não complicados. A vancomicina ou daptomicina devem apenas ser usadas em casos

complicados, quando há suspeita de endocardite ou sépsis ou em pacientes imunocomprometidos (Marques and Abbade, 2020; Roberts and Chambers, 2005). Antibióticos mais recentes, como linezolida e quinopristina/dalfopristina são ativos contra quase todas as estirpes de MRSA. No entanto, são opções muito caras e devem ser reservados para o tratamento de infecções causadas por organismos multirresistentes (Roberts and Chambers, 2005).

Abcesso cutâneo

Os abscessos cutâneos são caracterizados por acumulação de pus localizadas na derme e nos tecidos mais profundos da pele. Apresentam-se como nódulos vermelhos dolorosos, sensíveis e flutuantes, muitas vezes com pústula e circundada por uma borda de edema eritematoso (Stevens *et al.*, 2014). Frequentemente, apresentam pontos flutuantes ou sinais de drenagem espontânea (Marques and Abbade, 2020).

Normalmente aparecem como consequência de infecções cutâneas superficiais e inicia-se quando as bactérias se multiplicam dentro de um espaço contido, como abaixo da epiderme ou do lúmen de um folículo piloso. Os neutrófilos são atraídos para o local da infecção, levando ao desenvolvimento de purulência por meio da ação de várias citocinas e toxinas bacterianas, causando a lise da célula hospedeira envolvendo-as na formação da cápsula de fibrina em torno dos abscessos (Breyre, 2018). A epiderme sobrejacente evita a drenagem, levando assim ao aparecimento de um abscesso (Ibrahim, 2015). Estes podem então ser polimicrobianos, contendo flora da pele ou organismos das membranas mucosas adjacentes, mas *S. aureus* sozinho, mais precisamente as estirpes de MRSA são os principais responsáveis por este tipo de infecções.

Os fatores de risco para abscessos recorrentes incluem injeções intramusculares; remoção de pelos das pernas, axilas, zona púbica e couro cabeludo e colonização ou infecção prévia com CA-MRSA (Marques and Abbade, 2020).

Abcessos cutâneos raramente são fatais e, eventualmente, rompem-se através da epiderme e drenam espontaneamente. A incisão e drenagem são o tratamento primário e definitivo de abscessos, o tratamento com antibióticos é apropriado quando há celulite subjacente e o tratamento é o mesmo da celulite purulenta (Ibrahim, 2015).

De acordo com as diretrizes da Infectious Disease Society of America, a antibioterapia é recomendada para: abscessos associados a doença grave ou extensa quando envolve vários locais de infecção; progressão rápida na presença de celulite associada; sinais e sintomas de doença sistêmica; comorbidades (incluindo SIDA, doença renal em estágio terminal e diabetes *mellitus* mal controlada) ou imunossupressão associadas; crianças e idosos; abscessos em uma área de difícil drenagem (por exemplo, rosto, mão e genitália); flebite séptica associada; falta de resposta à incisão e drenagem isolada (Ibrahim, 2015; Breyre, 2018).

5. Tratamento não farmacológico

Incisão e drenagem

O principal escolha de tratamento para abscessos, furúnculos e carbúnculos é a incisão e drenagem (Estes, 2011). A incisão e a drenagem envolvem uma única incisão linear, seguida de dissecação (Marques and Abbade, 2020). Com o auxílio do bisturi faz-se uma incisão diretamente sobre o centro do abscesso cutâneo no sentido dos fluidos e inicia-se a drenagem purulenta do abscesso. Depois de drenado espontaneamente, deve-se comprimir suavemente para retirar o algum conteúdo que possa ter ficado. Em seguida, com o auxílio de uma pinça realiza-se a dissecação da porção interna da cavidade do abscesso (Tay, 2017).

Os sinais de uma lesão purulenta incluem flutuação ou compressibilidade, centro amarelo ou branco, ponto central ou "cabeça" e/ou drenando visualmente pus. Quando os sinais de lesão purulenta não são evidentes deve-se utilizar uma agulha de calibre 16 a 19 com uma seringa de 10 ml para tentar aspirar de fluido. A utilização de calor húmido pode auxiliar na drenagem de pequenos abscessos (Estes, 2011). A aspiração por agulha demonstrou ser geralmente menos eficaz à incisão e drenagem. No entanto, a punção aspirativa com agulha pode ser preferida na face, pois fornece melhores resultados estéticos (Marques and Abbade, 2020). A incisão e drenagem estão contraindicadas para abscessos muito grandes ou profundos em áreas que são difíceis de anestésiar e para celulite cutânea sem um abscesso subjacente (Tay, 2017).

Debridamento

O debridamento cirúrgico é recomendado para grandes abscessos subcutâneos (Stevens *et al.*, 2014). Esta técnica é realizada quando há uma extensa desvitalização ou necrose do tecido, ou celulite avançada (ou seja, infecção das camadas inferiores da pele), osso infetado ou sépsis. Este método é rápido, mas pode ser doloroso e acarretar riscos como sangramento, bacteremia transitória (bactérias no sangue), danos nas estruturas vitais como tendão e nervos e os riscos associados à anestesia. O número de profissionais e o grau de especialização necessário para realizar o debridamento cirúrgico aumenta o custo e limita a disponibilidade do procedimento (Gethin *et al.*, 2015). Deve ser usado com precaução em pacientes com distúrbios de coagulação ou em terapia anticoagulante (Ayello and Cuddigan, 2004) também pacientes com diabetes ou doença vascular periférica, ou ambos (Gethin *et al.*, 2015).

O debridamento cirúrgico é um método seletivo de debridamento em que o clínico usa instrumentos como tesouras, bisturis e fórceps para remover o tecido necrótico da ferida (Ayello and Cuddigan, 2004).

6. Prevenção e descolonização

Nos dias de hoje, *Staphylococcus aureus* continua a ser um microrganismo predominante em infeções nosocomiais em todo o mundo, por isso torna-se essencial definir estratégias que reduzam a sua incidência bem como a sua disseminação e transmissão nosocomial. Para isso, foram implementadas nas unidades de saúde várias estratégias que têm como objetivos: limitar o aparecimento de MRSA, facilitando o uso correto de antibióticos; controlar o reservatório de pacientes portadores; prevenir a transmissão de MRSA entre pacientes e prevenir o desenvolvimento de infeção em portadores (Lee *et al.*, 2018).

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), todos os doentes que serão submetidos a cirurgias eletivas devem fazer pelo menos, dois banhos antes da intervenção cirúrgica, com gluconato de clorhexidina \geq a 2%, um na véspera da cirurgia e outro no dia da cirurgia cerca de duas horas antes da mesma.

O rastreio de portadores de MRSA deve ser realizado em todos os serviços/unidades de internamento de hospitais e unidades de internamento de cuidados continuados integrados, aos doentes com risco acrescido de colonização ou infeção por MRSA, isto é: em todos os doentes transferidos de outras unidades hospitalares com internamento nessa unidade superior a 48 horas e todos os que se verifiquem um ou mais destes critérios (uso de antibióticos nos seis meses anteriores, internamento nos seis meses anteriores, hemodiálise, internamento em unidades de cuidados continuados ou lar/residência de idosos, presença de dispositivos invasivos, presença de feridas crónicas e colonização prévia por MRSA). Este rastreio deve ser realizado na admissão, através de zaragatoa nasal ou no caso de existir ferida cutânea recolher uma amostra. O doente deve ficar em isolamento até saber o resultado do rastreio. Caso o resultado seja positivo para MRSA, a descolonização dos doentes deve ser efetuada com pomada nasal de mupirocina a 2% três vezes por dia associada a banho antisséptico pelo menos 5 dias. Sempre que a primeira descolonização falhar, deve repetir-se o procedimento, sem nunca efetuar mais que dois cursos de descolonização (Direção Geral da Saúde, 2015).

Os doentes infetados ou colonizados, bem como suspeitos de ter infeção ou colonização por MRSA, devem estar em regime de isolamento. Na prestação de cuidados de saúde destes doentes, os profissionais de saúde devem adotar medidas preventivas de

contaminação como o uso de luvas, avental e máscara cirúrgica. O material usado nos procedimentos de diagnóstico ou tratamento deve ser individualizado. Estes doentes devem ainda estar internados em quartos com casa de banho individuais (Direção Geral da Saúde, 2015).

A informação sobre a transmissibilidade de *S. aureus* deve estar ao alcance de todos e deve ser fornecida aos pacientes e aos seus cuidadores durante o tratamento de feridas abertas. Estes devem adotar práticas de higiene regulares e aprimoradas, não devem partilhar utensílios de higiene pessoal como toalhas, desodorizantes, cosméticos, escovas, lâminas de barbear ou outros artigos que estejam em contato com a pele. O risco de transmissão também pode ser diminuído através de cuidados básico e simples e como preferir o uso cosméticos com sistema de bomba ao invés de potes, manter as unhas limpas e curtas, evitar trocas de roupas íntimas e pijamas (Creech *et al.*, 2015).

O principal modo de transmissão de infeções por MRSA é através das mãos contaminadas, por isso fazendo a higiene das mãos com gel à base de álcool ou com água e sabão ajudará a prevenir transmissão. A higienização das mãos deve ser realizada após tocar em fluidos corporais ou utensílios contaminados e quando se mexe de um local contaminado do corpo para um local limpo no mesmo paciente (Estes, 2011).

O contacto direto com pacientes colonizados/infetados ou o manuseamento de equipamentos contaminados pode resultar na aquisição de MRSA pelos profissionais de saúde nas suas mãos e transmissão a outros pacientes (Lee, De Lencastre, *et al.*, 2018). Quando os doentes que estão internados têm que realizar algum exame que implique deslocação, esta deve ser programada de modo a ser o mais rápida possível e estes sejam os últimos a serem deslocados e a realizar exames. Antes da deslocação, a roupa do doente e da cama deve ser mudada, para reduzir o risco de contaminação. Deve-se ainda adotar boas práticas de limpeza das superfícies da unidade do doente, sobretudo as de maior contacto manual como grades da cama, maçanetas, interruptores e campainhas (Direção Geral da Saúde, 2015).

Áreas hospitalares, como serviços ou unidades de medicina intensiva, de hematologia, de neonatologia, queimados, transplante, traumatologia/ortopedia, cirurgia cardiotorácica, cirurgia vascular e nefrologia (incluindo hemodiálise) são lugares em que a disseminação da colonização ou infeção por MRSA pode levar a complicações mais graves, maior probabilidade de infeções invasivas ou maiores dificuldades na abordagem terapêutica dos doentes (Rodríguez-Baño *et al.*, 2008). Estas unidades de internamento

devem ser prioritárias no controlo de MRSA endémico, a pesquisa de MRSA deve ser realizada por biologia molecular, pois permite a obtenção de resultados mais rápidos, com redução de custos em medidas de isolamento de contacto. Os doentes colonizados/infetados por MRSA não devem estar próximos de doentes com risco acrescido de contrair infeção, isto é, utentes imunodeprimidos, traqueostomizados, com cateteres centrais ou feridas (Direção Geral da Saúde, 2015).

Devido à quantidade reduzida de quartos individuais em Portugal, o clínico deve avaliar o risco e isolar os doentes com maior transmissibilidade como é o caso de doentes com infeções cutâneas e infeções respiratórias com dificuldade na contenção das secreções (Direção-Geral da Saúde, 2015).

Depois de realizar a incisão e drenagem de infeções cutâneas, o paciente deve manter alguns cuidados como, continuar a drenar as feridas com um curativo limpo, lavar as mãos com frequência, particularmente após tocar nas feridas infetadas ou curativos sujos, lavar as roupas contaminadas pela drenagem, não compartilhar objetos pessoais contaminados. Enquanto houver drenagem, evitar o contato pele a pele (Breyre, 2018).

III - Conclusão

Staphylococcus aureus está normalmente presente no tecido cutâneo humano como parte da microbiota da pele. Porém, em condições específicas, este microrganismo patogênico é capaz de colonizar e infectar o tecido da pele humana, destabilizando as defesas imunológicas do hospedeiro (Scudiero *et al.*, 2020).

As resistências aos antibióticos são uma preocupação de nível mundial, pois comprometem o sucesso do tratamento de infecções. O uso correto dos antibióticos e a sua correta eliminação deve ser uma responsabilidade não só do profissional de saúde como da população em geral. O uso generalizado de antibióticos levou a uma incidência crescente de resistência bacteriana, apesar da taxa de mortalidade por MRSA ter vindo a diminuir ao longo dos anos. No entanto, MRSA é o agente etiológico mais frequente de infecções associadas a cuidados de saúde resistentes a antimicrobianos no mundo (Direção Geral da Saúde, 2015) e representa um desafio sério para a saúde pública. MRSA tornou-se um obstáculo para o tratamento de infecções e isto deve-se, principalmente, aos seus fatores de virulência inatos e adquiridos.

“A não ser que os numerosos atores envolvidos ajam urgentemente, de modo coordenado, o mundo caminha para uma era pós-antibióticos, onde infecções comuns e feridas menores que têm sido tratadas há décadas podem voltar a matar”, advertiu Keiji Fukuda, subdiretor-geral da OMS para a segurança sanitária em 2014. “Se não tomarmos medidas significativas para evitar as infecções, mas também para alterar o modo como produzimos, receitamos e utilizamos os antibióticos, vamos perder pouco a pouco esses benefícios para a saúde pública mundial e as consequências serão devastadoras”, afirmou (Jornal Médico, 2021).

Em conclusão, o uso de antibióticos deve ser restrito e corretamente indicado mesmo que sejas em infecções menores, como é o caso de infecções cutâneas de modo a que se trata a infeção eficazmente e diminuído a probabilidade de o microrganismo adquirir resistência. Idealmente, devia-se examinar uma amostra de exsudado de uma ferida e só depois indicar o antibiótico. Apesar dos custos envolvidos na análise, os benefícios desta metodologia seriam maiores: a probabilidade de tratar a infeção aumentaria e diminuiria assim a probabilidade do microrganismo adquirir resistência. É

imperativo para o tratamento de infeções provocadas por bactérias resistentes a antibióticos, a preservação dos agentes atuais e desenvolvimento de novos agentes.

IV- Referências Bibliográficas

1. Ayello, E. A., and Cuddigan, J. E. (2004). Debridement: Controlling the Necrotic/Cellular Burden. *Clinical Management Extra*, (2), p. 17.
2. Belkaid, Y., and Segre, J. A. (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*, (6212), pp. 954–959.
3. Bhargava, D., Deshpande, A., Sreekumar, K., Koneru, G., and Rastogi, S. (2013). Diretrizes da Infectious Diseases Society of America para o tratamento de resistentes à metilina *Staphylococcus aureus* Infecções : conforme aplicado à prática clínica oral e maxilofacial, 12(3), pp. 354–358.
4. Bitrus, A. A., Peter, O. M., Abbas, M. A., and Goni, M. D. (2018). *Staphylococcus aureus*: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*, 4(2).
5. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., and Piddock, L. J. V. (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Publishing Group*, 13(1), pp. 42–51.
6. Breyre, A. (2018). Skin and soft tissue: Infections in the Emergency. *Emergency Medicine Clinics of NA*, 36(4), pp. 723–750.
7. Byrd, A. L., Belkaid, Y., and Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), pp. 143–155.
8. Chambers, H. F. (2001). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, 7(2), pp. 178–182.
9. Chira, S., and Miller, L. G. (2010). *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: A systematic review. *Epidemiology and Infection*, 138(3), pp. 313–317.
10. Craft, K. M., Nguyen, J. M., Berg, L. J., and Townsend, S. D. (2019). Methicillin-resistant: *Staphylococcus aureus* (MRSA): Antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *MedChemComm*, 10(8), pp. 1231–1241.
11. Direção-Geral da Saúde. (2015). Prevenção e Controlo de Colonização e Infeção por *Staphylococcus aureus* Resistente à Metilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados. *Direcção Geral de Saúde*, pp. 1–24.

12. Duce, G. (2007). 2/10 Epidemiology of nosocomial infections. *WHO*, 52(713), pp. 57–58.
13. Estes, K. (2011). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections Impacting Patient Care. 34(2), pp. 101–109.
14. Feaster, T., and Singer, J. I. (2010). Topical therapies for impetigo. *Pediatric Emergency Care*, 26(3), pp. 222–231.
15. Gethin, G., Cowman, S., and Dn, K. (2015). Debridement for venous leg ulcers (Review). *Cochrane Library*.
16. Grice, E. A. and Segre, A. (2011). *O microbioma da pele*. *Nat Rev Microbiol.* 9(4), pp. 244–253.
17. Guo, Y., Guanghui, C., Sun, M., and Wang, J. (2020). Prevalência e terapias de resistência a antibióticos em *Staphylococcus aureus*. *Cellular and infection microbiology*, 10, pp. 1–11.
18. Holly Hartman-Adams, MD; Christine Banvard, MD; and Gregory J, MD, M. (2014). Impetigo: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* (90).
19. Ibrahim, F. (2015). Bacterial Skin Infections. *Primary Care Clinics in Office Practice*, 42(4), pp. 485–499.
20. Jang, S. (2016). Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus* and their clinical. *Journal of Microbiology*, 54(1), pp. 1–8.
21. Khan, S., Sallum, U. W., Zheng, X., Nau, G. J., and Hasan, T. (2014). Rapid optical determination of β -lactamase and antibiotic activity. *BMC Microbiology*, pp. 1–14.
22. Khavkin, J., and Ellis, D. A. F. (2011). Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 19(2), pp. 229–234.
23. Kong, H. H., and Segre, J. A. (2012). Skin Microbiome : Looking Back to Move Forward. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), pp. 933–939.
24. Lakhundi, S., and Zhang, K. (2018). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology*. *American Society for Microbiology*, 31(4), 1–103.
25. Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., and Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, pp. 1–23.
26. Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E., and Foxman, B.(2008).

- Microbiota da pele: estrutura da comunidade microbiana e sua potencial associação com saúde e doença. *NIH Public Access*, 23(1), pp. 1–7.
27. Marques, S. A., and Abbade, L. P. F. (2020). Severe bacterial skin infections. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(4), pp. 407–417.
28. Jornal Médico (2021). *Infecções menores podem voltar a matar devido a resistência a antibióticos.* [Online]. Available: <https://www.jornalmedico.pt/mundo/29551-infecoes-menores-podem-voltar-a-matar-devido-a-resistencia-a-antibioticos.html>, [Accessed 10 de Fevereiro].
29. Murphy, P. A. (2012). Bacterial infections of the skin. *Principles of Ambulatory Medicine: Seventh Edition*, 27(2), pp. 465–473.
30. Patel, A. B., Hill, E., Simpson, E. L., and Hanifin, J. M. (2013). Reversion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections to methicillin-susceptible isolates. *JAMA Dermatology*, 149(10), pp. 1167–1171.
31. Peacock, S. J., and Paterson, G. K. (2015). Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Annual Review of Biochemistry*, pp. 577–601.
32. Piddock, L. J. V. (2006). Multidrug-resistance efflux pumps not just for resistance. *Nature Publishing Group*, 4, pp. 629–636.
33. Ramakrishnan, K., Salinas, R. C., Ivan, N., Higuera, A., Health, O., and City, O. (2015). Skin and Soft Tissue Infections.
34. Roberts, S., and Chambers, S. (2005). Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and soft tissue. *Internal Medicine Journal*, 35, pp.97-105.
35. Rodríguez-Baño, J., Bischofberger, C., Álvarez-Lerma, F., Asensio, A., Delgado, T., García, D., García, L., Hernández, M. J., Molina, J., Pérez, C., and Pujol, M. (2008). Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles. *Medicina Preventiva*, 14(2), pp. 18–31.
36. Rodriguez-Noriega, E., and Seas, C. (2010). *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina na América Latina: implicações para a prática clínica na região. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2, pp. 87–96.
37. Sanford, A., and Gallo, R. L. (2013). Funções da microbiota da pele na saúde e na doença. *Seminários em Imunologia*, 25, pp. 370–377.
38. Saxena, P., Joshi, Y., Rawat, K., and Bisht, R. (2019). Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian Journal of*

- Microbiology*, 59(1), pp. 3–12.
39. Segre, Julia A. (2006). Formação de barreira epidérmica e recuperação em doenças da pele. *The Journal of Clinical Investigation*, pp.1150-1158.
40. Scudiero, O., Brancaccio, M., Mennitti, C., and Laneri, S. (2020). Defensinas humanas: uma nova abordagem na luta contra a colonização da pele *Staphylococcus aureus*. *Antibióticos MDPI*, pp. 1–16.
41. Sousa, J. C. (2005). *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Porto: Edições Fernando Pessoa.
42. Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., and Wade, J. C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2).
43. Tay, E. T. (2017). Abscess incision and drainage. *Urgent Care Medicine Secrets*, pp. 290–292.
44. Tsarouhas, N. (2018). Cellulitis. *The new england journal of medicine*, pp. 164–165.
45. Tsouklidis, N., Kumar, R., Heindl, S. E., Soni, R., and Khan, S. (2020). Compreendendo a luta contra Resistência: metilina adquirida no hospital *Staphylococcus Aureus* resistente vs . resistente à metilina adquirida na comunidade *Staphylococcus Aureus*. *Cureus* 12(6), pp. 1–10.
46. Wamel, Willem J.B. (2017). *Staphylococcus aureus* infections, some second thoughts. *Current Opinion in Infectious Diseases*, pp. 303-308
47. WHO. (2014). Antimicrobial resistance. *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*.
48. Wilke, K., Martin, A., Terstegen, L., Biel, S. S., and Ag, B. (2007). Uma curta história da biologia das glândulas sudoríparas. *International Journal of Cosmetic Science*, 49, pp. 169–179.
49. Wong, R., Geyer, S., Weninger, W., Guimberteau, J. C., and Wong, J. K. (2016). The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental Dermatology*, 25(2), pp. 92–98.