

Rui Ribeiro Carvalho

A importância de *Staphylococcus aureus* e MRSA em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Rui Ribeiro Carvalhal

A importância de *Staphylococcus aureus* e MRSA em Medicina Dentária

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Rui Ribeiro Carvalho

A importância de *Staphylococcus aureus* e MRSA em Medicina Dentária

Atesto a originalidade do trabalho

Rui Ribeiro Carvalho

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

RESUMO

Staphylococcus aureus e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são microrganismos seguramente relevantes em toda a medicina, fortes colonizadores da cavidade oral, responsáveis por inúmeras infecções graves e mortes por todo o mundo. Infecções que envolvam estirpes resistentes a antibióticos devem ser encaradas como problema de saúde pública. Protocolos de controlo de infeção e de descolonização devem ser fortemente estudados de modo a diminuir o potencial desenvolvimento de resistências e contribuir para uma melhor erradicação da bactéria, tanto em ambiente hospitalar como na comunidade. A literatura evidencia a prevalência na cavidade oral destes microrganismos e o movimento bidirecional das estirpes hospitalares com as encontradas na comunidade. Em suma, novas estratégias de combate à infeção devem ser pensadas e novos antibióticos desenvolvidos para melhor tratar e controlar as infeções provocadas por esta bactéria.

Palavras chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA, cavidade oral.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are important microorganisms in medicine, strong colonizers of the oral cavity, responsible for numerous serious infections and deaths worldwide. Infections involving strains resistant to antibiotics should be considered a public health problem. Infection control and decolonization protocols should be strongly studied in order to reduce the potential development of resistance and contribute to a better eradication of the bacteria, both in the hospital and in the community. The literature shows the prevalence in the oral cavity of these microorganisms and the bidirectional movement of the hospital strains with those found in the community. In short, new strategies to fight infection should be thought of and new antibiotics developed to better treat and control the infections caused by these bacteria.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, MSSA, oral cavity.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, incansáveis lutadores, obrigado por todo o apoio ao longo destes anos, devovos tudo.

À minha irmã, por todo o apoio sempre disponibilizado nos momentos em que necessitei.

Aos meus amigos de sempre, por me acompanharem em todas as fases com igual apoio e por nunca me deixarem perder o entusiasmo.

A toda a Comunidade Académica e Professores, pelo enorme contributo que prestaram, participando na minha formação.

À minha namorada que ao longo desta jornada, mesmo distante por vezes, sempre me deu força e apoio de forma incondicional, és um exemplo de humildade força e determinação.

À Professora Doutora Cristina Pina, pela amizade e confiança depositada ao longo de todo o percurso.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria João Coelho, por toda a ajuda e apoio manifestado na realização deste trabalho e toda a calma transmitida nas fases mais difíceis do projeto.

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
II.	DESENVOLVIMENTO	2
1.	Caracterização de <i>Staphylococcus aureus</i>	2
2.	Mecanismos de colonização.....	3
3.	Mecanismos de resistência.....	4
4.	Diagnóstico	7
5.	Prevenção e tratamento	8
6.	MRSA na Europa	10
7.	MRSA em Portugal.....	11
8.	MRSA em Medicina Dentária.....	11
III.	DISCUSSÃO	13
IV.	CONCLUSÃO	15
	BIBLIOGRAFIA	16

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxirribonucléico
B-on:	Biblioteca do conhecimento online
CA-MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquiridos na comunidade
CIM:	Concentração inibitória mínima
EUA:	Estados Unidos da América
HA-MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquiridos em ambiente hospitalar
LA-MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina adquiridos via animais ou ambiente
MALDI-TOF MS:	Espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz
MLSB:	Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas do grupo B
MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MSCRAMM's:	componentes da superfície microbiana que reconhecem moléculas da matriz
MSSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis à meticilina
PBP:	Proteína de ligação à penicilina
PBP2a:	Proteína de ligação à penicilina 2a
PCR:	Reação em cadeia da polimerase
PubMed:	Motor de busca de acesso livre à Biblioteca Nacional de Medicina
SCCmec:	Cassete cromossómica estafilocócica
SSTI's:	Infeções da pele e tecidos moles
UCC:	Unidade de cuidados continuados
VISA:	<i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermédia à vancomicina
VRE:	<i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina
VRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à vancomicina
WGS:	Sequenciamento completo do genoma

I. INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é desde há muitos anos conhecido da medicina como sendo um microrganismo responsável por uma vasta gama de infeções. *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), resistente a um ou mais antibióticos, é a bactéria mais vezes envolvida em infeções hospitalares e Unidades de Saúde. A cavidade oral representa uma porta de entrada para esta bactéria apesar de não ser considerada uma fonte de infeção primária. Estudos sugerem que indivíduos com patologia oral pré-existente são mais suscetíveis de serem colonizados por esta bactéria (Buonavoglia *et al.*, 2010). Os médicos dentistas desempenham um papel fundamental no controlo de várias patologias orais e sistémicas, bem como no controlo do biofilme oral associado com frequência à endocardite infecciosa. Os reservatórios de microrganismos bem organizados e protegidos permitem que estes adquiram muitas vezes resistências a antibióticos, principalmente quando não são prescritos e administrados de maneira correta.

O objetivo deste trabalho foi, através da literatura, caracterizar *S. aureus*, perceber como coloniza os diferentes indivíduos, a sua prevalência, os fatores de virulência, os mecanismos de resistência e a melhor forma de prevenir e tratar infeções. Foi, ainda, analisada a sua importância na cavidade oral. Para tal, foi feita uma revisão narrativa da literatura usando instrumentos de pesquisa como B-on e PubMed. As palavras chave utilizadas foram *Staphylococcus aureus*, MSSA, MRSA, fatores de virulência, cavidade oral, Medicina Dentária, antibióticos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Caracterização de *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria esférica do grupo cocos de Gram positivo, imóvel, coagulase-positiva pertencente ao filo Firmicutes. Embora o género *Staphylococcus* inclua 52 espécies e 28 subespécies, *S. aureus* é de longe o mais clinicamente relevante (Carretto, Visiello e Nardini, 2018). Trata-se de uma bactéria ubiqüitária, capaz de colonizar a pele, narinas, garganta e trato gastrointestinal de indivíduos saudáveis, podendo ser encontrada na microbiota comensal humana da mucosa nasal em 20 a 40% da população geral (Cristina Gelatti *et al.*, 2009; Pantosti e Venditti, 2009; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Estima-se que cerca de 50% dos indivíduos adultos sejam portadores persistentes ou intermitentes de *S. aureus* (Pantosti e Venditti, 2009).

Este microrganismo pode tornar-se um patógeno versátil, causando um amplo espectro de infeções, graças a um grande arsenal de fatores de virulência que promovem a adesão aos componentes da matriz extracelular do hospedeiro, danificam as suas células e protegem a bactéria do sistema imunológico (Pantosti e Venditti, 2009; Acosta *et al.*, 2017). *S. aureus* é também muitas vezes portador do gene da leucocidina de *Panton-valentine* (PVL), uma exotoxina que provoca destruição leucocitária e necrose tecidual, normalmente com aumento da gravidade em geral das infeções como pneumonia (Evangelista e de Oliveira, 2015).

S. aureus é responsável por uma ampla gama de infeções como, SSTI's (infeções da pele e dos tecidos moles), pneumonia, abscessos, endocardite, bacteriemia, síndrome de choque tóxico, infeções osteoarticulares e induzidas por exotoxinas. É umas das causas mais comuns de infeções nosocomiais, bem como de infeções comunitárias que podem apresentar altos índices de morbidade e mortalidade (Cristina Gelatti *et al.*, 2009; Pantosti e Venditti, 2009; Koukos *et al.*, 2015; Carretto, Visiello e Nardini, 2018). Recentemente, com o aumento do número de transplantes de órgãos e medula, bem como testes de diagnóstico invasivos, os eventos de septicemia estão em ascensão (Li *et al.*, 2018). *S. aureus* ocupa os primeiros dois lugares entre as bactérias causadoras de infeções da corrente sanguínea e é a principal causa de pneumonia nosocomial (Pantosti e Venditti, 2009).

A capacidade de resistir à fagocitose é um importante fator que favorece a progressão da infeção por esta bactéria. Mediante a expressão de proteínas anti-opsónicas associadas à superfície e uma cápsula de polissacarídeo que interfere com a deposição de anticorpos e a

formação de complemento por vias clássicas e alternativas que dificulta a fagocitose desta bactéria (Acosta *et al.*, 2017).

2. Mecanismos de colonização

Normalmente, o hospedeiro humano é infetado por bactérias que colonizam a sua pele ou superfície mucosa, tal como acontece com *S. aureus*. A colonização por *S. aureus* precede, na maioria dos casos, o desenvolvimento da infeção. As infeções que ocorrem sem uma colonização conhecida por parte destas bactérias, são menos frequentes e, normalmente, são induzidas por contaminação de cateteres ou de feridas cirúrgicas abertas, como resultado de um mau cumprimento dos protocolos de controlo de infeção (Acosta *et al.*, 2017; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Alguns estudos identificaram três padrões temporais de colonização por *S. aureus*, incluindo MRSA e MSSA. Uma colonização persistente foi encontrada em 15% dos indivíduos, uma colonização intermitente estava presente em cerca de 70% dos participantes e em 15% a bactéria não foi encontrada (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Para MRSA a duração da colonização é bastante variável. Medidas de controlo de infeção e protocolos de descontaminação interferem, normalmente, com o período de colonização, no entanto, a duração média é de 282 dias. A presença de lesões crónicas na pele, um fator de risco conhecido para a colonização por MRSA, pode prolongar o transporte do microrganismo (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

S. aureus possui numerosos fatores de virulência que variam de estirpe para estirpe, uma variabilidade que é refletida pela elevada diversidade de infeções que esta bactéria pode causar. A maioria dos genes que expressam estes fatores de virulência está presente em elementos genéticos móveis, desta forma, a sua combinação difere substancialmente entre estirpes e mesmo clones estreitamente relacionados. Muitos fatores de virulência continuam, de certa forma, por investigar, visto que são específicos de humanos, não sendo possível o seu estudo em modelo animal (Passariello *et al.*, 2012; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

A colonização da mucosa por *S. aureus* é primariamente mediada por proteínas da parede celular bacteriana denominadas MSCRAMMs (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*) que aderem às proteínas extracelulares como o colagénio, fibrinogénio e fibronectina do hospedeiro (Acosta *et al.*, 2017; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Após a adesão inicial da bactéria inicia-se a segunda etapa que se caracteriza pela multiplicação celular e produção de uma matriz extracelular rica em polissacarídeos, formando assim uma estrutura composta por múltiplas camadas de células altamente organizadas denominada biofilme. Este confere nutrição e resistência à comunidade de microrganismos contra o sistema imunitário do hospedeiro e também frente aos vários antimicrobianos. A proteção sobre o sistema imunitário humano é conseguida graças à diminuição da atividade bactericida dos neutrófilos. Em relação à diminuição da eficácia dos antibióticos e antimicrobianos, sabe-se que a penetração no biofilme por parte destes agentes está severamente comprometida bem como as alterações fisiológicas que ocorrem em determinadas bactérias conferindo-lhes, desse modo, resistências (Meghrni *et al.*, 2014; Acosta *et al.*, 2017).

A interação entre *S. aureus* e outras espécies colonizadoras das fossas nasais como *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus lugdunensis* e *Staphylococcus epidermidis* também pode influenciar o processo de colonização. Estudos demonstraram que a ausência ou presença de determinadas bactérias na microbiota nasal se correlaciona com a colonização de *S. aureus*. Tal dever-se-á, possivelmente, ao facto dos microrganismos se encontrarem em permanente competição por nutrientes e locais de adesão, produzirem substâncias antimicrobianas capazes de inibir os seus competidores e induzirem a produção de proteínas por parte do sistema imunitário que são menos letais para *S. aureus* do que para as bactérias comensais (Kang *et al.*, 2017; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

3. Mecanismos de resistência

Logo após a introdução da penicilina, em 1941 e seu uso generalizado, surgiram estirpes de *S. aureus* resistentes a este antibiótico através da produção de β -lactamases (penicilinase), enzimas que destroem o anel β -lactâmico de penicilina, inativando o antibiótico. A meticilina, um antibiótico β -lactâmico semissintético, foi introduzida em 1959 para superar os problemas causados pela crescente prevalência de estirpes resistentes. Em 1961, no Reino Unido, uma nova estirpe de *S. aureus* era identificada. Tratava-se de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) que era resistente a todos os antibióticos β -lactâmicos incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos (Pantosti e Venditti, 2009; Plata *et al.*, 2009; Ottomayer, 2016; Okamo, 2016).

Atualmente, a meticilina, devido à sua alta toxicidade, já não é utilizada em humanos, tendo sido largamente substituída por penicilinas mais estáveis como a dicloxacilina e flucloxacilina

e em testes de sensibilidade por oxacilina. No entanto, o termo “resistente à meticilina” continua em uso até aos dias de hoje tendo alcançado com o passar dos anos notoriedade entre os meios de comunicação social e população em geral (Cristina Gelatti *et al.*, 2009; Pantosti e Venditti, 2009; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Esta resistência à meticilina não é causada por uma enzima hidrolisante, mas por um mecanismo muito mais sofisticado. Tal como todas as penicilinas, a meticilina exerce a sua ação através do bloqueio das proteínas de ligação à penicilina (PBP) responsáveis pela construção, integridade e manutenção da parede celular bacteriana. A resistência à meticilina é conferida a *S. aureus* pela aquisição de um elemento genético móvel designado cassette cromossómica estafilocócica (SCCmec - Staphylococcal Cassette Chromosome mec). Este elemento transporta o gene *mecA*, que codifica uma PBP alternativa (PBP2a) de baixa afinidade a todos os β -lactâmicos (incluindo penicilinas sintéticas, cefalosporinas e carbapenemos), impedindo que estes se liguem e exerçam a sua ação bactericida. O SCCmec é conhecido por conter genes adicionais que conferem resistência a outros grupos de antibióticos tais como aminoglicosídeos e macrólidos-lincosamidas-estreptograminas do grupo B (MLSB) (Taiwo, 2009; Pantosti e Venditti, 2009; Buonavoglia *et al.*, 2010; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

MRSA foi responsável por causar surtos esporádicos de infeções nosocomiais por várias décadas mas, a partir de 1980, começou a ser classificado como endémico em alguns países (Pantosti e Venditti, 2009).

São inúmeras as características fenotípicas e genotípicas que diferenciam *S. aureus* sensíveis à meticilina (MSSA) e MRSA. MRSA tende a ser sensível não só aos β -lactâmicos mas também a muitas outras classes de antibióticos como tetraciclina, macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e lincosamidas (Pantosti e Venditti, 2009; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Há alguns anos, surgiram estirpes com uma suscetibilidade intermédia ou resistência total à vancomicina (VISA e VRSA respetivamente). As estirpes VISA foram relatadas pela primeira vez no Japão e, posteriormente, identificadas também nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa. A resistência à vancomicina é mediada pelo gene *vanA*, gene que se acredita ter sido transferido via plasmídeo Tn 1546 a partir de *Enterococcus faecalis*. Quanto às estirpes VRSA, foram apenas isoladas 8 até agora, todas nos EUA. Nestes casos, o precursor de VRSA era um “simples MRSA” em associação com um enterococo resistente à vancomicina

(VRE) que, após terapia prolongada com vancomicina adquiriu os genes *vanA* através da troca de informação genética via plasmídeo devido à coinfeção com o VRE. Além das estirpes VISA e VRSA existem inúmeros MRSA que necessitam de uma dose de antibiótico com concentração máxima (Pantosti e Venditti, 2009; Vanzato Palazzo *et al.*, 2010).

A resistência aos novos antibióticos para o tratamento de infeções por MRSA como a linezolid e daptomicina já emergiram embora apenas confinados a uma minoria de casos. Conclui-se, por isso, que para além de existirem escassas opções terapêuticas para a eliminação de MRSA, estas bactérias tendem a adquirir resistência a novos antibióticos (Pantosti e Venditti, 2009; Vanzato Palazzo *et al.*, 2010).

Inicialmente, as bactérias MRSA foram consideradas uma preocupação para os doentes hospitalizados (HA-MRSA) estando, nestes casos, particularmente relacionados com o uso de procedimentos invasivos ou dispositivos invasivos tais como cateteres, certamente, devido à sua capacidade de sobreviver e formar biofilmes (Blomqvist *et al.*, 2015; Carretto, Visiello e Nardini, 2018). Contudo, nas últimas duas décadas surgiram novas estirpes de MRSA na comunidade (CA-MRSA) com a capacidade de infetar adultos saudáveis. Estas estirpes mostraram estar associadas a fatores de virulência agressivos e forte resistência aos antibióticos, tornando-se uma preocupação de saúde pública (Williamson, 2013). Epidemiologicamente, são sempre definidos como CA-MRSA se isolados de pacientes em ambulatório ou até 48 horas após hospitalização (Carretto, Visiello e Nardini, 2018)

As duas estirpes (CA-MRSA e HA-MRSA) causam diferentes infeções e afetam diferentes populações. HA-MRSA está associado a pneumonia, bacteremia e outras infeções invasivas em doentes hospitalizados. Já CA-MRSA manifesta-se em doenças da pele e tecidos moles, podendo ainda manifestar-se em infeções mais severas como pneumonia necrosante, piomiosites, osteomielite e fascite necrosante (Watkins *et al.*, 2012).

A colonização por MRSA é considerada um fator de risco na infeção causada por esta estirpe, uma vez que transportar a bactéria aumenta o risco da infeção bem como os sintomas desta. As bactérias MRSA transmitem-se tipicamente pelo contacto através da pele, sendo os espaços públicos tais como, escolas ou hospitais, locais que podem apresentar riscos significativos de transmissão (Macal, 2014; Uhlemann, 2011).

Embora HA-MRSA e CA-MRSA possuam diferenças clínicas, as duas estirpes são transmitidas da mesma maneira: contacto direto ou contacto através de superfícies e materiais partilhados que foram usados por portadores assintomáticos ou por doentes infetados.

Existem, ainda, outros critérios utilizados para distinguir as duas estirpes que têm a ver com diferenças em padrões de suscetibilidade antibiótica e o tipo de SCCmec que é transportado (Watkins *et al.*, 2012). CA-MRSA transporta um SCCmec menor que confere resistência apenas a antibióticos β -lactâmicos (SCCmec tipo IV). Em contraste, HA-MRSA frequentemente transporta o SCCmec tipo I, II e III e são geralmente multirresistentes (macrólidos, aminoglicosídeos, tetraciclina, mupirocina e cotrimoxazol e fluoroquinolonas) (Plata *et al.*, 2009; Cristina Gelatti *et al.*, 2009; Yamashita *et al.*, 2013; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Mais recentemente, foram identificadas estirpes LA-MRSA que causam infeções em indivíduos com contacto com animais ou, menos comum, contaminação ambiental ou de origem alimentar (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

4. Diagnóstico

A disseminação de MRSA tornou-se um dos maiores desafios enfrentados pelos especialistas no controlo de infeções por todo o mundo (Kohler *et al.*, 2013).

As apresentações clínicas e fatores de risco para uma infeção variam entre as várias estirpes, HA-MRSA, CA-MRSA e LA-MRSA. No que ao diagnóstico microbiológico diz respeito, podem ser recolhidas amostras como sangue, expectoração, secreções purulentas, entre outras, a partir do indivíduo com sintomas ou sinais visando, desta forma, identificar uma infeção ativa, ao contrário das amostras recolhidas da mucosa nasal ou pele que visam detetar uma colonização assintomática. Os métodos fenotípicos são geralmente preferidos para o diagnóstico clínico.

É realizado o plaqueamento das amostras em meios de cultura agar cromogénico com cefoxitina (atualmente melhor indutora de *mecA*, em comparação com a oxacilina). Estes são deixados por 24h a 35°C antes de serem analisados. A resistência pode também ser identificada através de um teste de aglutinação de latex, que se baseia no anticorpo anti-PBP2a que deteta a presença de PBP2a. Existem ainda métodos mais sofisticados capazes de detetar a presença de *S. aureus* em apenas 5 horas, diretamente a partir de sangue positivo com elevadas sensibilidade e especificidade (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Os métodos não fenotípicos incluem, entre outros, a espectrometria de massa por ionização e desorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS). Esta técnica baseia-se na comparação do perfil proteico da amostra com uma base de dados, porém, a qualidade do seu desempenho prende-se com o facto de ser necessário uma amostra extremamente pura e

refinada para a identificação (Carretto, Visiello and Nardini, 2018). Para além desta, métodos de identificação de genes como o *mecA* são levados a cabo pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Um método baseado no ADN com um tempo médio de cerca de 2,5 horas (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

O sequenciamento completo do genoma (WGS) tem sido apontado como o maior avanço em microbiologia de diagnóstico, tendo como único obstáculo as limitações tecnológicas na obtenção de resultados dentro de um intervalo de tempo que seja exequível para o tratamento do doente (Petersdorf *et al.*, 2017; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Em 2005, um estudo avaliou 23 países e descobriu que 88% dos laboratórios utilizavam apenas métodos cromogénicos. A incorporação do PCR na avaliação dos esfregaços nasais atrasa a resposta em 1-2 horas podendo, desta forma, interferir e prejudicar as decisões clínicas (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

5. Prevenção e tratamento

Um fator importante na epidemiologia dos casos de infeção e colonização por MRSA, em meio hospitalar e em unidades de cuidados de saúde, é a proximidade constante do profissional de saúde com o paciente colonizado e infetado e concomitantemente o ambiente onde o paciente se encontra. Esta aproximação e contacto íntimo contribuem para a colonização dos profissionais de saúde que, desta forma, passam a ser potenciais reservatórios e disseminadores destas bactérias, contribuindo assim, para a sua dispersão no ambiente e interpessoal. Neste contexto, não só indivíduos hospitalizados e colonizados podem apresentar maior risco de desenvolver infeção por MRSA, mas também, pessoas não hospitalizadas, trabalhadores dos serviços de saúde, auxiliares de saúde, entre outros (Drehmer *et al.*, 2011)

Intervenções de controlo de MRSA têm vindo a ser fortemente implementadas em centros de saúde, unidades de cuidados continuados (UCC), lares e hospitais. Estas intervenções têm como principal objetivo limitar o surgimento de MRSA, facilitando, desta forma, o uso dos agentes antimicrobianos tópicos. Pretendem, igualmente, controlar o reservatório de pacientes que são portadores, prevenir a transmissão de MRSA entre pacientes e o desenvolvimento de infeções em portadores (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

A higienização das mãos é um fator determinante em medicina. Pelo contacto dos profissionais de saúde com doentes colonizados por MRSA, estes podem também ser portadores e uma fonte de disseminação do microrganismo entre os vários pacientes e colegas

de trabalho. Lavar as mãos com alguma substância como álcool ou água e sabão, visa reduzir as bactérias que se podem transmitir por esta via (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

A maior parte dos portadores de MRSA são assintomáticos e, por conseguinte, a identificação dos mesmos é muitas vezes realizada através de uma amostra recolhida com zaragatoas da mucosa nasal. Deste modo, os meios de rastreio e os programas de vigilância ativa visam identificar e descolonizar os portadores de MRSA diminuindo assim a transmissão e o risco de infeção. O rastreio pode ser efetuado em todos os pacientes de forma universal ou segmentada, visando apenas aqueles com um risco aumentado de infeção por MRSA (Kohler *et al.*, 2013). É também recomendado o uso de luvas e batas descartáveis no manuseamento de doentes portadores de MRSA, tendo já, estas práticas resultados científicos de redução na aquisição da bactéria. Os doentes com colonização também devem estar em quartos individuais (Kohler *et al.*, 2013).

Assim, a descolonização com banhos de clorhexidina e medicação tópica de mupirocina (antibiótico bactericida) nas narinas, local mais frequente de forte colonização, contribuem ativamente para um controlo do nicho e reservatório de MRSA. De acordo com estudos recentes, é sugerida a aplicação criteriosa de mupirocina na erradicação de MRSA porque resistências de 80% já foram relatadas (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Num estudo realizado num hospital suíço verificou-se que ao fim de 13 meses a taxa de sucesso de descolonização foi de 65%, tendo também concluído que as maiores falhas se deveram à colonização de outros locais como a nasofaringe, orofaringe e laringe, bem como feridas. Quantificaram ainda como 35% o risco de aquisição de MRSA após estadia hospitalar (Kohler *et al.*, 2013).

O tratamento contra MRSA tem vindo a sofrer inúmeras alterações ao longo das décadas devido ao enorme potencial adaptativo da bactéria aos vários antibióticos e agentes antimicrobianos. Atualmente recomenda-se o uso de um antibiótico eficaz contra este microrganismo para o tratamento empírico de infeções estafilocócicas graves ou de estirpes HA-MRSA onde a prevalência de MRSA seja maior que 20%. A via de administração e duração da terapia antibiótica variam de acordo com o local de infeção e gravidade da mesma. Seguidamente, deve ser ajustado de acordo com os resultados de culturas e testes de suscetibilidade. Vancomicina, linezolida e daptomicina podem ser utilizados para infeções graves. Clindamicina, sulfametoxazol-trimetropim e doxiciclina são também indicados para o tratamento de SSTI's moderadas, de acordo com o teste de sensibilidade ao antibiótico. Em abscessos cutâneos não complexos, o uso destes últimos antibióticos associado à drenagem

tem apresentado melhores resultados nas taxas de cura clínica. Quando a infecção está relacionada com algum dispositivo médico como cateteres, estes devem ser removidos, se possível. A vancomicina continua a ser o principal pilar para o tratamento empírico de infecções sistêmicas graves por MRSA devido ao seu perfil de segurança e à falta de alternativas totalmente aprovadas. A duração da bacteriemia em pacientes com MRSA é duas vezes superior comparado com pacientes com MSSA. Existe uma falta de mais investigação neste tema, no entanto, pode ser utilizado daptomicina e ceftaroline uma cefalosporina (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

Vários agentes como os novos antibióticos ceftaroline e ceftobiprol foram recentemente aprovados para o tratamento de SSTI's e, em alguns casos, pneumonia. São os primeiros antibióticos β -lactâmicos com atividade anti-MRSA. Tem sido estudada a sua utilização combinada com daptomicina na prevenção da endocardite por MRSA em animais com resultados, para já, apenas promissores. A sua eficácia e segurança em casos reais de infecção invasiva grave não foram demonstrados (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

As infecções em portadores de MRSA são mais frequentes, mas menos graves do que aquelas que são desenvolvidas por não portadores da bactéria, sugerindo assim, que, a longa exposição a antígenos de *S. aureus* pode conduzir a alguma imunidade protetora.

Novos antimicrobianos estão a surgir como é o caso do silicato de cobre. Num estudo realizado em 2007, na Austrália, investigadores concluíram que o silicato de cobre tem atividade *in vitro* contra *S. aureus* e MRSA. Estes dados sugerem que novas formulações tópicas deste antimicrobiano podem ser úteis na descolonização nasal e em infecções dermatológicas (Carson *et al.*, 2007). O desenvolvimento de uma vacina contra *S. aureus* é, atualmente uma realidade e pode prevenir infecções no futuro (Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

6. MRSA na Europa

Dados de vários países denotam um incremento na prevalência de MRSA à medida que nos vamos deslocando para sul no continente europeu. Países como a Noruega, Países Baixos, Dinamarca e Suécia apresentam taxas inferiores a 5% , em comparação com os 25-50% registados na Grécia, Espanha, Itália e Portugal (Carretto, Visiello e Nardini, 2018). Estas diferenças são teoricamente devidas às díspares medidas de controlo de infeção e o uso dos antimicrobianos e antibióticos.

Depois de vários anos de aumento de MRSA por toda a Europa, no início do século XXI a prevalência de MRSA está estável ou a diminuir. Tal tem-se verificado devido à implementação de medidas de controlo de infeção e/ou mudanças no próprio microrganismo com perda da aptidão de sobrevivência. A maior queda de MRSA prende-se com as estirpes adquiridas em meio hospitalar HA-MRSA (Kohler *et al.*, 2013; Carretto, Visiello e Nardini, 2018).

7. MRSA em Portugal

Um estudo de 2013 demonstrou uma prevalência de CA-MRSA de cerca de 21,6% em Portugal, revelando assim, valores muito mais elevados do que se pensava anteriormente. A grande maioria dos MRSA identificados pertenciam a clones encontrados tipicamente em ambiente hospitalar, em particular o clone EMRSA-15 (77,2%), sugerindo que essas estirpes de HA-MRSA podem estar a escapar dos hospitais para a comunidade. Este fenómeno já foi descrito noutros países, nomeadamente em França, Itália, Inglaterra e Espanha. A elevada prevalência de MRSA em Portugal é preocupante e estudos indicam que deverá continuar a crescer se não forem tomadas as devidas precauções de controlo de infeção e prescrição adequada de antibióticos. É de ressaltar a importância destes estudos de vigilância para que haja conhecimento da carga de MRSA em Portugal e serem tomadas as precauções devidas (Tavares *et al.*, 2013).

8. MRSA em Medicina Dentária

A colonização da cavidade oral por *S. aureus* encontra-se entre 4% e 46%. A prevalência aumenta quando falamos de pessoas institucionalizadas e idosos (Smith *et al.*, 2013).

Investigadores na Escócia concluíram que antissépticos orais são ineficazes contra biofilmes de MRSA isolados da cavidade oral o que tem um grande impacto nos protocolos de controlo de infeção (Smith *et al.*, 2013).

No Brasil, a recolha de saliva de trabalhadores de um hospital revelou uma prevalência de 20,6% de MRSA na cavidade oral, salientando assim a importância da cavidade oral como reservatório para esta bactéria. Para além disto, verificaram que os auxiliares de limpeza tinham pouco ou nenhum conhecimento sobre a bactéria, apontando para a necessidade de planeamento de ações de educação (Drehmer *et al.*, 2011; Faden, 2018).

As clínicas de Medicina Dentária representam um importante reservatório de *S. aureus* e MRSA. Um estudo nos EUA revelou que 4 de 7 clínicas foram positivas para MRSA e,

estudantes de Medicina Dentária apresentam 10 vezes mais esta bactéria do que a população em geral (Roberts *et al.*, 2011).

Uma análise retrospectiva de 10 anos avaliou dados de laboratório de 11.312 espécimes. Destes, 18% eram *S. aureus* e destes, 10% eram resistentes à meticilina (MRSA) (McCormack *et al.*, 2015).

Outra análise laboratorial de 3 anos, realizada na Escócia, detetou a presença de 5% de MRSA entre 37 pacientes avaliados, registando assim, um aumento da incidência e prevalência do microrganismo. Este estudo concluiu ainda que *S. aureus* pode ser isolado da cavidade oral com muito mais frequência do que se pensava até à data (Smith *et al.*, 2003).

Novas pesquisas encontraram atividade antimicrobiana de outras bactérias contra *S. aureus*. Através de alteração do pH e da secreção de proteínas específicas com atividade antimicrobiana *Lactobacillus salivarius* e *Lactobacillus fermentum* conseguiram levar à morte *S. aureus* independentemente da sua resistência ou não a algum antibiótico (Kang *et al.*, 2017).

O surgimento de novas estirpes resistentes à vancomicina está a aumentar. Num estudo levado a cabo na Arábia Saudita, dos 150 isolados de *S. aureus* testados, 98 eram MRSA e, destes, 27 eram resistentes à vancomicina. (Vellappally *et al.*, 2017).

Os aerossóis são parte integrante de uma consulta de Medicina Dentária. A maioria dos estudos concorda que o tempo médio para um aerossol regressar à linha de base é de duas horas. Observou-se ainda, que durante um procedimento dentário existe um aumento significativo de produção de aerossóis. A exposição a esses microrganismos não constitui um risco significativo em Medicina Dentária, no entanto, medidas de controlo de infeção e prevenção devem ser prática padrão (Kobza, Pastuszka e Bragoszewska, 2018).

III. DISCUSSÃO

Staphylococcus aureus e MRSA são corretamente descritos como microrganismos oportunistas extremamente virulentos. A sua resistência aos antibióticos e a formação de biofilmes são os dois fatores de virulência que contribuem para a sua patogenicidade tanto em ambiente hospitalar como na comunidade. *S. aureus* é encontrado em indivíduos sistemicamente debilitados e segundo a literatura, também em crianças, jovens adultos e adultos, portadores intermitentes ou persistentes. A transpeptidase da parede celular dos MRSA, codificada pelo gene *mecA*, com baixa afinidade para os β -lactâmicos, confere-lhes resistência a todas as penicilinas, seus derivados e também a outros grupos de antibióticos.

As vantagens da flora oral são há muito conhecidas, no entanto, desempenha um papel importante nas infecções orais e sistêmicas, uma vez que é um reservatório de várias espécies bacterianas, nomeadamente de *Staphylococcus aureus*.

Estudos alertam para as dosagens de antibiótico abaixo da concentração inibitória mínima (CIM) que podem provocar em *S. aureus* um aumento do stress levando a que a bactéria adira com maior vigor às células e superfícies do hospedeiro e forme biofilme com maior facilidade (Bayles, Horswill e Kaplan, 2016). A presença de *S. aureus* não significa necessariamente infecção, contudo se estirpes de MSSA e principalmente de MRSA passarem para a corrente sanguínea, podem rapidamente disseminar e causar infecções graves como bacteriemia, endocardite, entre outras.

Devemos ainda considerar que a amoxicilina, conjugada ou não com ácido clavulânico é o antibiótico mais prescrito empiricamente em Medicina Dentária, mas que se revela inútil quando o fator etiológico da infecção encontra é uma estirpe de MRSA. MRSA tem um poder de adaptação notável no que diz respeito à aquisição de novas características fenotípicas e genotípicas de virulência e resistência a fármacos. A industrialização e mudanças em alguns países abriram as portas a novos nichos para este microrganismo.

S. aureus continua a ser o agente patogénico resistente a múltiplos antibióticos mais temido em ambiente hospitalar. Na Europa os surtos têm vindo a aumentar a cada ano e são a causa mais comum de infecção em serviços de hemodiálise (Pantosti e Venditti, 2009).

O tratamento deve ser sempre selecionado tendo em conta a epidemiologia local e os padrões de resistências aos antibióticos. Apesar de morosos e dispendiosos o diagnóstico e tratamento destes doentes deve ser sempre realizado com base em culturas microbiológicas e testes de

sensibilidade aos antibióticos. Esta atitude clínica não só trará benefícios para o paciente, como também irá possibilitar um conhecimento mais vasto sobre a estirpe em questão.

Recentes estudos mostraram um aumento das estirpes de MRSA resistentes à vancomicina, antibiótico que tem sido, desde há muitos anos, o fármaco de eleição em infeções complicadas causadas por este patógeno, sugerindo que novos antibióticos sejam desenvolvidos no âmbito de um maior controlo da bactéria no futuro.

As diferentes estirpes, tanto de CA-MRSA como de HA-MRSA, estão em permanente deslocação dos seus locais primários de identificação, reforçando a ideia de que as estirpes hospitalares estão a ser encontradas frequentemente fora do seu local de origem. A implementação de medidas que ajudem a controlar a colonização e disseminação de MRSA é urgente, de modo a prevenir o desenvolvimento de infeções em portadores. Em Medicina Dentária, um melhor controlo do biofilme oral poderá contribuir para a prevenção da resistência bacteriana e de infeções como a endocardite.

IV. CONCLUSÃO

Staphylococcus aureus é substancialmente prevalente e ativo colonizador da pele e fossas nasais. De igual forma, MRSA faz parte da flora comensal de muitos indivíduos, no entanto, a sua prevalência em meio oral nem sempre foi aceite entre a comunidade científica. Hoje sabemos que a sua presença na cavidade oral, tanto de indivíduos saudáveis como debilitados, adultos e jovens é uma realidade com uma prevalência substancial.

A literatura sugere a realização de mais estudos para melhor se perceber o papel da cavidade oral nas infeções por *Staphylococcus aureus*.

Esta bactéria é responsável por uma vasta gama de infeções como SSTI's, endocardite infecciosa, pneumonias, abscessos, infeções osteoarticulares, entre outros, em tudo o mundo, registando-se ainda um aumento desta mesma incidência.

Os seus vários fatores de virulência e resistência a diversos antibióticos fazem deste microrganismo um versátil patógeno humano.

O Médico Dentista, através dos cuidados e instruções de higiene, controlo do biofilme oral, diagnóstico e tratamento das várias infeções, ativas e crónicas da cavidade oral e estruturas anexas e da prescrição de antibióticos, desempenha um papel fundamental em todo o processo de colonização e patologia desta bactéria.

Protocolos de controlo de infeção e descolonização devem ser atualizados com frequência, visando, dessa forma, diminuir ao máximo a aquisição de novas resistências por parte de *S. aureus*.

O tratamento das infeções por *S. aureus* deveria, tendencialmente, ser selecionado tendo em conta testes de sensibilidade aos diversos antibióticos.

MRSA faz parte dos microrganismos multirresistentes de alta prioridade. A sua versatilidade e adaptabilidade aos agentes antimicrobianos existentes no mercado poderá comprometer no futuro os tratamentos das várias infeções caso novos fármacos não sejam, entretanto, disponibilizados.

São necessários novos esforços para pesquisas de antibióticos e medidas de prevenção inovadoras.

BIBLIOGRAFIA

- Acosta, A. C. *et al.* (2017). *Staphylococcus aureus* virulence factors. *Medicina Veterinaria (Brazil)*, 11(4), pp. 252–269.
- Bayles, K. W., Horswill, A. R. and Kaplan, B. (2016). Effects of Low-Dose Amoxicillin on. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(5), pp. 2639–2651.
- Blomqvist, S. *et al.* (2015). Phenotype, genotype, and antibiotic susceptibility of Swedish and Thai oral isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Oral Microbiology*, 7(1), pp. 1–7.
- Buonavoglia, A. *et al.* (2010). Methicillin-resistant staphylococci carriage in the oral cavity: A study conducted in Bari (Italy). *Oral Diseases*, 16(5), pp. 465–468.
- Carretto, E., Visiello, R. and Nardini, P. (2018). Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Pet-to-Man Travelling Staphylococci: A World in Progress*. Macmillan Publishers Limited, 4(May), pp. 225–235.
- Carson, K. C. *et al.* (2007). In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* to a new antimicrobial, copper silicate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(12), pp. 4505–4507.
- Cristina Gelatti, L. *et al.* (2009). *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade * Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: emerging community dissemination. *An Bras Dermatol*, 84(5), pp. 501–507.
- Drehmer, E. *et al.* (2011). Detecção de *Staphylococcus aureus* na boca de trabalhadores da limpeza hospitalar. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 19(1), pp. 1–7.
- Evangelista, S. de S. and de Oliveira, A. C. (2015). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a global problem. *Revista brasileira de enfermagem*, 68(1), pp. 128–35, 136–43.
- Faden, A. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening of hospital dental clinic surfaces. *Saudi Journal of Biological Sciences*. King Saud University, pp. 4–7.
- Kang, M. S. *et al.* (2017). Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathogens and Disease*, 75(2), pp. 1–10.
- Kobza, J., Pastuszka, J. S. and Bragoszewska, E. (2018). Do exposures to aerosols pose a risk to dental professionals? *Occupational Medicine*, 68(7), pp. 454–458.
- Kohler, P. *et al.* (2013). MRSA decolonization: Success rate, risk factors for failure and optimal duration of follow-up. *Infection*, 41(1), pp. 33–40.
- Koukos, G. *et al.* (2015). Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the oral cavity. *Archives of Oral Biology*. Pergamon, 60(9), pp. 1410–1415.
- Lee, A.S. *et al.* (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews*. vol. 4, n° 18033.
- Li, X. *et al.* (2018). Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infection. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 22(6), pp. 487–494.
- Macal, C.M. *et al.* (2014). Modeling the transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a dynamic agent-based simulation. *Journal of translational medicine*, 12(1), 124.
- McCormack, M. G. *et al.* (2015). *Staphylococcus aureus* and the oral cavity: An overlooked source of carriage and infection? *American Journal of Infection Control*. Elsevier Inc, 43(1), pp. 35–37.
- Meghrni, A. *et al.* (2014). Adhesive properties and extracellular enzymatic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from oral cavity. *Microbial Pathogenesis*. Elsevier Ltd, 73(1), pp. 7–12.

- Okamo, B. *et al.* (2016). Prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* nasal carriage among pre-clinical and clinical medical students in a Tanzanian University. *BMC research notes*, 9, 47
- Otto, M. (2012). MRSA virulence and spread. *Cellular Microbiology*. vol.14, 1513-1521.
- Ottomeyer, M. *et al.* (2016). Prevalence of Nasal Colonization by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Persons Using a Homeless Shelter in Kansas City. *Frontiers in Public Health*, 4, 234.
- Pantosti, A. and Venditti, M. (2009). What is MRSA? *European Respiratory Journal*, 34(5), pp. 1190–1196.
- Passariello, C. *et al.* (2012). Influence of oral conditions on colonization by highly toxigenic *Staphylococcus aureus* strains. *Oral Diseases*, 18(4), pp. 402–409.
- Petersdorf, S. *et al.* (2017). P2106 Whole-genome sequencing (WGS) reveals the whole extent of an MRSA outbreak, (January), p. 2106.
- Plata, K. *et al.* (2009). *Staphylococcus aureus* as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics of its pathogenicity. *Acta Biochimica Polonica* vol. 56 N°4: 597-612.
- Roberts, M. C. *et al.* (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from dental school clinic surfaces and students. *American Journal of Infection Control*. Elsevier Inc, 39(8), pp. 628–632.
- Smith, A. J. *et al.* (2003). *Staphylococcus aureus* in the oral cavity: A three-year retrospective analysis of clinical laboratory data. *British Dental Journal*, 195(12), pp. 701–703.
- Smith, K. *et al.* (2013). Commercial mouthwashes are ineffective against oral MRSA biofilms. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Elsevier Inc., 115(5), pp. 624–629.
- Tavares, A. *et al.* (2013). High prevalence of hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community in Portugal: Evidence for the blurring of community-hospital boundaries. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 32(10), pp. 1269–1283.
- Taiwo S.S. (2009). Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*: A Review of the Molecular Epidemiology, Clinical Significance and Laboratory Detection Methods. *West African Journal of Medicine*, Vol. 28, No. 5 September–October.
- Uhlemann, A.C. *et al.* (2011). The environment as an unrecognized reservoir for Community- Associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300: A Case-Control study. *PLoS ONE*, 6(7), e22407.
- Vanzato Palazzo, I. C. *et al.* (2010). Does the oral cavity represent an important reservoir for MRSA in healthcare workers? *Journal of Hospital Infection*. The Hospital Infection Society, 76(3), pp. 277–278.
- Vellappally, S. *et al.* (2017). Occurrence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the oral cavity of patients with dental caries. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 64(3), pp. 343–351.
- Watkins, R. *et al.* (2012). Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology*. vol.61 (2012) 1179 – 1193.
- Williamson, K. *et al.* (2013). The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in emergency department fast track patients. *World Journal Of Emergency Medicine*, 4(4), 278–279.
- Yamashita, K. *et al.* (2013). Prevalence of drug-resistant opportunistic microorganisms in oral cavity after treatment for oral cancer. *Journal of Oral Science*, 55(2), pp. 145–155.