

Artigo de Revisão de Literatura

***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA): um pesadelo para a saúde pública**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a public health nightmare

Marta Aires de Sousa^{1*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa

O primeiro isolado de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) surgiu no início da década de 1960. A notável capacidade para desenvolver resistência a múltiplas classes de antibióticos tornou o *S. aureus* num dos principais agentes patogénicos a nível mundial. Na Europa, a prevalência global de MRSA a nível hospitalar atinge os 24%, verificando-se diferenças significativas entre os diversos países: a prevalência é consistentemente mais baixa (< 5%) na Escandinávia e Holanda e mais elevada (> 25%) no Sul da Europa e Europa de Leste. Portugal permanece o único país europeu com uma taxa superior a 50%. Até à década de 1990, o MRSA manteve-se confinado ao ambiente noscomial. No entanto, mais recentemente conquistou novos reservatórios disseminando estirpes altamente virulentas na comunidade e na pecuária. Apesar de a batalha estar longe de ser ganha, alguns países têm conseguido reduzir as taxas de MRSA através da implementação de políticas e programas rígidos de controlo de infeção. Estes distinguem-se pela existência de *guidelines* e respetiva atualização periódica, isolamento dos doentes MRSA positivos em quartos individuais, rastreio de doentes e profissionais de saúde e descolonização dos portadores.

The first methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolate emerged in the early 60s. Its remarkable ability to develop resistance to different classes of antibiotics turned it into a major human pathogen. In Europe the nosocomial MRSA prevalence reaches 24%. However there are significant differences between countries, the prevalence being consistently lower (< 5%) in Scandinavia and The Netherlands and higher (> 25%) in Southern and Eastern Europe. Portugal remains the only European country that exceeds 50%. Until the 90s, MRSA isolates remained confined to the hospital setting. However, this extremely versatile pathogen has been establishing new reservoirs, namely disseminating highly virulent strains to the community and livestock. Although the battle is far from being won, some

countries have been able to reduce the MRSA prevalence by implementing policies and strict programs of infection control that include the introduction of updated guidelines, isolation of MRSA positive patients in private rooms, screening of patients and health care workers, and decolonization of carriers.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus aureus; MRSA; saúde pública; controlo de infeção.*

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus; MRSA; public health; infection control.*

Submetido e aceite em 12 novembro 2012; Publicado em 30 novembro 2012.

* **Correspondência:** Marta Aires de Sousa. Email: msousa@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria Gram positiva responsável por uma grande variedade de infeções com localização e gravidade muito distintas: (i) infeções simples da pele e tecidos moles; (ii) toxinoses (intoxicações alimentares, síndrome da pele escaldada e síndrome do choque tóxico); e (iii) infeções potencialmente fatais, como septicémias, pneumonias, osteomielites, endocardites e meningites.

Uma das características biológicas fundamentais do *S. aureus* é a sua aptidão para colonizar a população saudável de forma assintomática. Apesar de colonizar diferentes zonas do corpo humano, as fossas nasais são o nicho ecológico preferencial, estimando-se que na população saudável existem 30% de portadores nasais (Peacock, de Silva, & Lowy, 2001). Para além do risco acrescido de contraírem uma infeção, os portadores de *S. aureus* constituem um importante reservatório e veículo de transmissão (Kluytmans, van Belkum, & Verbrugh, 1997).

O *S. aureus* tem revelado uma extraordinária capacidade de aquisição de resistências aos agentes antimicrobianos, destacando-se o *S. aureus* resistente à metilina (MRSA, do inglês *methicillin-resistant S. aureus*). As estirpes MRSA são atualmente resistentes a múltiplas classes de antibióticos o que limita drasticamente as opções terapêuticas disponíveis.

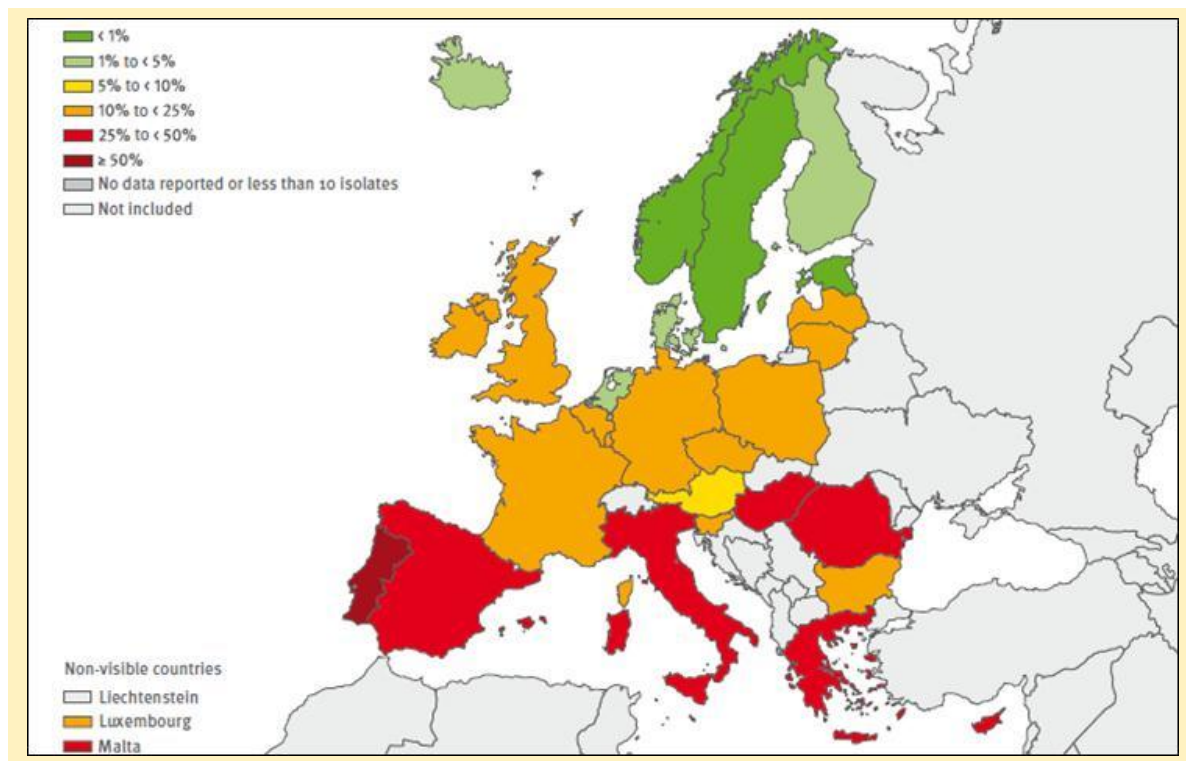
Pretende-se com este artigo alertar para as proporções alarmantes de MRSA a nível mundial, para a sucessiva acumulação de resistências aos antibióticos e para a disseminação de estirpes altamente virulentas fora do ambiente hospitalar que tornam o MRSA num dos principais agentes patogénicos a nível mundial. Descrevem-se ainda as diferentes medidas de controlo de infeção que têm tido sucesso nos países com prevalências de MRSA mais baixas.

PREVALÊNCIA DE MRSA A NÍVEL MUNDIAL

Europa

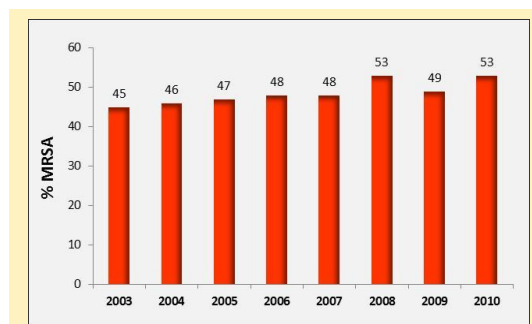
O *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC (www.ecdc.europa.eu), publica anualmente o relatório do *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), sistema europeu de vigilância de resistências antimicrobianas, incluindo a prevalência de MRSA em isolados de hemocultura. O relatório de 2010 estimou uma prevalência global de MRSA na Europa de 24,4% (ECDC, 2011). No entanto, verificam-se diferenças significativas entre os diversos países, sendo a prevalência consistentemente mais baixa (< 5%) na Escandinávia e Holanda, e mais

Figura 1 - Prevalência de MRSA na Europa em 2010. Figura cedida pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, 2011, p. 31).



elevada (> 25%) no Sul da Europa e Europa de Leste (Figura 1). Em 2010, apesar da prevalência de MRSA ser superior a 25% em oito países europeus, os valores estabilizaram ou diminuíram mesmo em alguns países, como foi o caso na Áustria, Chipre, Estónia, França, Grécia, Irlanda e Reino Unido. Preocupante é o facto de em 2010, Portugal ser o único país que mantém uma taxa de MRSA superior a 50% (52,2%) quando a prevalência global na Europa tem vindo progressivamente a diminuir desde 2006, ano em que se registou o valor máximo de 41,9% (Health Protection Surveillance Centre [HPSC], 2012). Inversamente, no nosso país, a prevalência de MRSA tem seguido uma tendência crescente, entre 2003 e 2010, à exceção do ano 2009 em que se observou uma ligeira redução (Figura 2).

Figura 2 – Evolução da prevalência de MRSA em Portugal entre 2003 e 2010. Figura preparada a partir dos dados do relatório anual do ECDC (ECDC, 2011).



Outros continentes

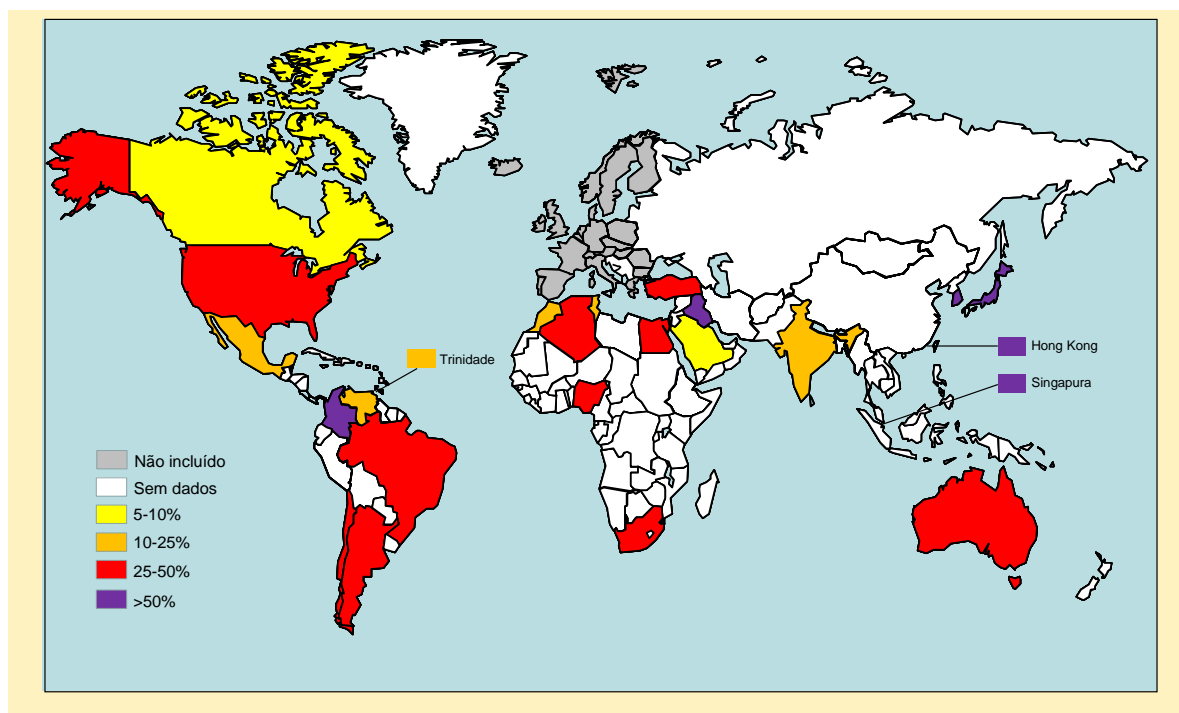
Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo realizado em 2006, envolvendo 187.058 doentes internados em 1.237 hospitais americanos, estimou uma prevalência global de MRSA de 46,3 por cada 1.000 doentes (Jarvis, Schlosser, Chinn, Tweeten, & Jackson, 2007). Em 2010, um novo estudo realizado pelos mesmos autores, atualizou a prevalência global de MRSA em 66,4 por cada 1.000 doentes (Jarvis, Jarvis, & Chinn, 2012).

Dados do *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program* estimam uma prevalência de MRSA de 36% nos EUA, 29% na América Latina, 23% na Austrália e 67% no Japão (Bell, Turnidge, SENTRY APAC Participants, 2002; Moet, Jones, Biedenbach, Stilwell, & Fritsche, 2007).

Apesar da grande quantidade de trabalhos dedicados ao estudo dos MRSA nos países desenvolvidos, pouco se sabe ainda quanto à sua prevalência em países em vias de desenvolvimento. Em África, os estudos existentes concentram-se principalmente nos países mediterrânicos (Borg et al., 2006) e na África do Sul (Moodley, Oosthuysen, Dusé, Marais, & South African MRSA Surveillance Group, 2010). Estudos nos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa e em Timor-Leste são praticamente inexistentes.

Na Figura 3 apresenta-se o panorama da prevalência mundial de MRSA, por país, excluindo a Europa, adaptado do estudo de Grundmann e colaboradores (Grundmann, Aires-de-Sousa, Boyce, & Tiemersma, 2006).

Figura 3 – Prevalência mundial de MRSA por país, excluindo os países europeus. Adaptado de (Grundmann et al., 2006), com autorização dos detentores dos direitos de autor.



DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: PERSPECTIVA HISTÓRICA

Resistência à penicilina

Na era pré-antibiótica, cerca de 90% das septicemias causadas por *S. aureus* eram fatais (Smith & Vickers, 1960). As cirurgias realizavam-se, à época, como uma intervenção de último recurso com elevadas taxas de mortalidade, resultantes de complicações pós-cirúrgicas, incluindo as infeções por *S. aureus*.

Após a sua descoberta em 1928, a penicilina foi administrada pela primeira vez, em 1941, num doente inglês, com uma infeção generalizada por *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes* (Abraham et al., 1941). Apesar do doente ter falecido devido à escassez de antibiótico, as melhoras foram significativas e a penicilina revelou-se como o novo fármaco miraculoso. No entanto, ao fim de alguns anos de intensa utilização, surgiram os primeiros isolados com suscetibilidade reduzida ao antimicrobiano, produtores de uma enzima (beta-lactamase) destruidora do anel beta-lactâmico da penicilina. Em 1946, cerca de 60% dos *S. aureus* isolados em hospitais no Reino Unido e EUA eram resistentes à penicilina (Altemier e Macmillan, 1962; Barber & Rozwadowska-Dowzenko, 1948; Jensen & Lyon, 2009).

Durante a década de 1950, para fazer face à já baixa eficácia da penicilina, foram desenvolvidos novos antibióticos, como a tetraciclina, cloranfenicol, estreptomicina e eritromicina, sendo que rapidamente surgiram isolados de *S. aureus* com resistência múltipla (Eickhoff, 1998).

S. aureus resistentes à meticilina (MRSA)

A meticilina, o primeiro antibiótico semissintético resistente às beta-lactamases, foi introduzida na prática clínica em 1960, permitindo que o controlo sobre as infeções estafilocócicas pudesse ser reconquistado. No entanto, passados apenas seis meses, surgiram num hospital Inglês os primeiros MRSA (Jevons, 1961). Estes isolados, através da

aquisição de um único gene (*mecA*), apresentam simultaneamente resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos), a classe de antibióticos mais utilizada devido ao largo espectro, baixa toxicidade e custo reduzido.

No final da década de 1960, isolados de MRSA multirresistentes (resistentes a pelo menos três classes de antibióticos) tornaram-se endémicos em diferentes hospitais na Europa (Suíça, França, Dinamarca, Inglaterra), Austrália e Índia (Crisóstomo et al., 2001; Pal & Ray, 1964; Rountree & Beard, 1958) e nos anos 70 a situação alastrou para os EUA (Haley et al., 1982).

Resistência à vancomicina

O aumento da incidência de MRSA multirresistentes levou a uma crescente utilização dos glicopeptídeos, nomeadamente a vancomicina, antibiótico efetivo e de eleição nos últimos 30 anos para o tratamento de infeções por MRSA. Consequentemente, em 1996, surgiu no Japão o primeiro isolado MRSA que apresentava resistência intermédia à vancomicina - VISA, do inglês *vancomycin intermediate S. aureus* - (Hiramatsu et al., 1997). Posteriormente foram descritos isolados VISA em inúmeros países, nos cinco continentes (Walsh & Howe, 2002). Em Portugal, a única VISA descrita até à data foi isolada em 1996 no Hospital de São Marcos em Braga (Gardete, Aires-de-Sousa, Faustino, Ludovice, & de Lencastre, 2008).

Mais alarmante foi o aparecimento de estirpes MRSA resistentes à vancomicina (VRSA, do inglês *vancomycin resistant S. aureus*), em 2002, nos EUA (Weigel et al., 2003). Posteriormente foram descritas VRSA na Índia (Thati, Shivannavar, & Gaddad, 2011; Tiwari & Sen, 2006) e no Irão (Aligholi et al., 2008). No entanto, até à data, as VRSA permanecem raras. Não foi isolada nenhuma VRSA na Europa e estão apenas confirmadas 12 VRSA nos EUA, pertencentes a um único clone (Kobayashi, Musser, & DeLeo, 2012).

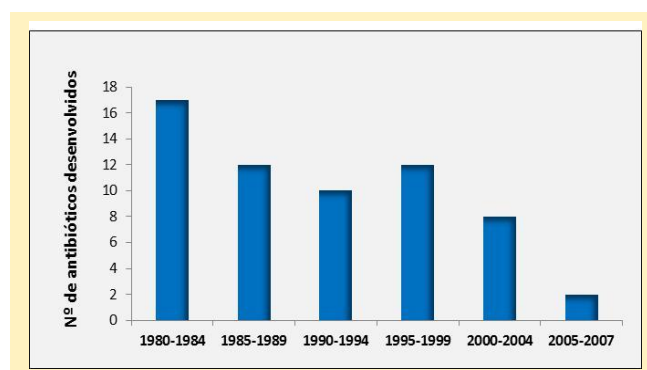
Regresso à era pré-antibiótica?

Na tentativa de combate à sucessiva aquisição e

acumulação de resistências aos diferentes antibióticos verificada ao longo da história, tem havido algum investimento no desenvolvimento e introdução de novos agentes antimicrobianos, como a quinopristina/dalfopristina, linezolida, daptomicina, tigeciclina e telavancina. No entanto, temos assistido a uma drástica diminuição do número de antibióticos aprovados nos últimos anos (Colson, 2008) – Figura 4. Por outro lado, de forma expectável, também já foram descritas resistências a estes fármacos (Hayden et al., 2005; Hershberger, Donabedian, Konstanti

Parece evidente que a guerra contra esta ameaçadora bactéria está longe de ser ganha, levando-nos a considerar a possibilidade de um dia regressarmos à era pré-antibiótica.

Figura 4 – Desenvolvimento de antibióticos entre 1980 e 2007. Adaptado de Colson (2008).



NOVOS RESERVATÓRIOS

Durante muitos anos as infeções causadas por MRSA eram exclusivamente adquiridas em contexto hospitalar. Entretanto, foram surgindo novos reservatórios impondo sucessivos desafios.

MRSA na comunidade

Nos últimos anos, as infeções por MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA, do inglês *community-acquired MRSA*) têm surgido de modo crescente provocando morbilidade e mortalidade em pessoas anteriormente saudáveis. Estes indivíduos não

apresentam quaisquer fatores de risco identificáveis, nomeadamente hospitalização ou cirurgia prévia, diálise, residência em lares de idosos, doença crónica, feridas crónicas, administração prévia de antibióticos ou uso de cateteres (Salgado, Farr, & Calfee, 2003).

As estirpes CA-MRSA, geneticamente distintas das estirpes hospitalares, causam maioritariamente doenças da pele e dos tecidos moles, manifestando-se desde furúnculos a fascites necrosantes (Diederen & Kluytmans, 2006). No entanto, a descrição de doença invasiva grave, como a pneumonia necrosante, derivada de infeção por CA-MRSA, está associada a uma mortalidade até 75% sendo motivo de acrescida preocupação (Gillet et al., 2002).

Os primeiros casos documentados de infeções por CA-MRSA surgiram no início da década de 1990 entre aborígenes australianos (Udo, Pearman, & Grubb, 1993). No entanto, foi só em 1999 que soou o alarme quando quatro crianças americanas, sem fatores de risco, faleceram por pneumonia por CA-MRSA (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 1999).

Ao longo da última década foram ainda descritos surtos de CA-MRSA entre reclusos, equipas desportivas (voleibol, futebol, rãguebi, *wrestling*), militares, comunidades de homossexuais, toxicod dependentes e populações sem-abrigo (Beam & Buckley, 2006). A partilha de itens pessoais (roupas, equipamento desportivo, toalhas, bálsamos, depiladoras e sabonetes), lesões de pele negligenciadas, sobrelotação de espaços físicos, falta de higiene e prática de desportos com contacto físico têm sido identificados como fatores de risco para a infeção por CA-MRSA (Diederen & Kluytmans, 2006).

Preocupante é o facto de a maioria das estirpes CA-MRSA possuir a leucotoxina de *Panton-Valentine* (PVL), uma toxina associada a elevada mortalidade e morbilidade (Tristan et al., 2007). As estirpes CA-MRSA, particularmente virulentas, são atualmente endémicas em vários hospitais, o que veio agravar este problema de saúde pública mundial.

Apesar da prevalência de CA-MRSA ser elevada nos EUA, Austrália e em vários países europeus, em Portugal os números parecem ser ainda baixos. Um primeiro estudo no fim dos anos 90 e outro uma década mais tarde avaliaram a colonização nasal/nasofaríngea de jovens saudáveis e de crianças de creche/pré-escolar, respetivamente, e reportaram uma prevalência de MRSA inferior a 1% na comunidade saudável portuguesa (Sá-Leão, Sanches, Couto, Alves, & de Lencastre, 2001; Tavares, Sá-Leão, Miragaia, & de Lencastre, 2010). Num estudo mais recente, que envolveu crianças que deram entrada na urgência de um hospital Português devido a infeções cutâneas/subcutâneas, identificou-se pela primeira vez em Portugal uma única estirpe pertencendo ao clone CA-MRSA mais disseminado na Europa (Conceição et al., 2011).

MRSA nos animais

Em 1972 foi descrita uma estirpe MRSA isolada de leite de vacas leiteiras na Bélgica (Devriese, Van Damme, & Fameree, 1972). Desde então foram isolados MRSA em cães, gatos, cavalos, vacas, porcos e aves em todo o mundo (Leonard & Markey, 2008).

Relativamente aos animais domésticos, os cães parecem ser mais propensos à colonização por MRSA do que os gatos (Faires, Tater, & Weese, 2009; Hanselman, Kruth, Rousseau, & Weese, 2009).

O contacto com porcos tem sido descrito como um fator de risco para a colonização e infeção do ser humano por MRSA, sendo o risco dependente da frequência e da intensidade dos contactos (Van Den Broek et al., 2009). Um estudo publicado pela *European Food Safety Authority* (EFSA) em 2009 avaliou a prevalência de MRSA em explorações suínícolas de 17 países da União Europeia, incluindo Portugal, observando-se uma prevalência superior a 35% na Itália, Bélgica, Alemanha e Espanha (EFSA, 2009) e de 12% no nosso país. A grande maioria dos MRSA isolados de porcos pertence a um único clone (MRSA CC398) que tem sido associado a colonização e infeção em seres humanos em contacto com estes animais (Graveland, Duim, van Duijkeren, Heederik, & Wagenaar, 2011; Huijsdens et al., 2006; Wulf & Voss,

2008). Verificou-se que em zonas de elevada densidade de MRSA CC398 de origem suína, este clone pode influenciar a epidemiologia MRSA nos serviços de saúde: (i) Num hospital holandês situado numa zona de grande densidade suína, a incidência de MRSA triplicou em poucos anos (van Rijen, Van Keulen, & Kluytmans, 2008); (ii) Num hospital alemão numa região com intensa criação de gado, 22% dos doentes colonizados por MRSA no momento da admissão eram portadores da estirpe CC398 (Köck et al., 2009).

Por outro lado, a recente descoberta de uma nova estirpe de MRSA bovina associada a infeção no gado e seres humanos em Inglaterra e na Dinamarca (García-Álvarez et al., 2011) acentuou as preocupações relativamente ao facto de os animais poderem atuar como uma fonte e reservatório de MRSA.

MRSA em zonas públicas e domicílio

A transmissão de *S. aureus*, incluindo MRSA, ocorre principalmente pelo contacto dérmico direto entre pessoas. No entanto, esta bactéria sobrevive por longos períodos em diferentes objetos, que podem constituir um importante reservatório para a sua disseminação (Neely & Maley, 2000; Oie & Kamiya, 1996).

Superfícies em ambulâncias (Roline, Crumpecker, & Dunn, 2007), universidades (Kassem, Sigler, & Esseili, 2007; Roberts, Soge, No, Helgeson, & Meschke, 2011), e em áreas públicas de hospitais (Manning, Wilson, & Ridgway, 2004), foram apresentadas como possíveis reservatórios de MRSA. Mais recentemente surgiu em Portugal a primeira descrição de contaminação de transportes públicos por MRSA, revelando uma prevalência alarmante (26%) numa rede de autocarros da cidade do Porto (Simões et al., 2011). Este estudo fornece evidência de que o principal clone hospitalar de MRSA, disseminado na generalidade dos hospitais Portugueses (Aires-de-Sousa, Correia, de Lencastre, & The Multilaboratory Project collaborators, 2008), está a sair do meio hospitalar para o meio ambiente na comunidade.

Também nos domicílios foram identificados vários objetos contaminados com MRSA, nomeadamente brinquedos, comandos de televisão e de consolas, telefones, maçanetas de portas, traveseiros e roupas de cama, torneiras e toalhas de mão (Davis et al., 2012).

CONTROLO E PREVENÇÃO DE MRSA NA EUROPA

Estima-se que na União Europeia, as infeções hospitalares devidas a MRSA atingem, anualmente, mais de 150.000 doentes o que resulta num acréscimo global de custos hospitalares avaliado em 380 milhões de euros (Kock et al., 2010).

O controlo ou redução da transmissão de MRSA observado recentemente em vários países está associado à implementação de várias medidas de controlo de infeção.

Higienização das mãos

A contaminação das mãos dos profissionais de saúde constitui o principal veículo de transmissão de MRSA. Vários estudos demonstraram que um aumento da adesão à higienização das mãos reduz consideravelmente a transmissão de MRSA pelo que diferentes *guidelines* recomendam consensualmente a lavagem das mãos pelos profissionais de saúde, preferencialmente com gel alcoólico ou sabonete antimicrobiano e água, quando cuidam de doentes (Boyce & Pittet, 2002; Coia et al., 2006). Um estudo recente refere que as taxas de adesão a esta medida são menores em unidades de cuidados intensivos (30 a 40%) do que noutros serviços (50 a 60%), são menores entre os médicos do que entre os enfermeiros (32% *versus* 48%), e são mais baixas antes do contacto (21%) do que após o contacto (47%) com o paciente (Ho, Seto, Wong, & Wong, 2012).

Rastreio de doentes e profissionais de saúde

Os doentes e os profissionais de saúde infetados ou colonizados representam o maior reservatório de MRSA em ambiente hospitalar (Grundmann et al., 2006).

Por outro lado está provado que os portadores nasais de *S. aureus* têm um risco acrescido de contraírem uma infeção hospitalar por este agente patogénico (Kluytmans et al., 1997; Nouwen et al., 2006). Mais de 80% das infeções nosocomiais por *S. aureus* são endógenas (Wertheim et al., 2005).

O rastreio nasal é aquele que identifica uma maior percentagem de portadores de MRSA (66%), mas só incluindo simultaneamente outras zonas do corpo (períneo, faringe, axilas) se atinge uma sensibilidade de 92% (Matheson et al., 2012).

Apesar do rastreio de doentes e profissionais de saúde ser considerado útil e rentável nos países nórdicos onde a prevalência de MRSA é baixa, a sua implementação nos países onde os MRSA são altamente endémicos é controversa.

Descolonização

Na Holanda existe uma *guideline* para a descolonização dos doentes e profissionais de saúde portadores de MRSA (Tacconelli & Johnson, 2011). A descolonização nasal é realizada pela aplicação de mupirocina (antibiótico tópico nasal) e a descolonização da pele com banho diário de clorhexidina. Nos casos de colonização complicada (definida pela presença de infeção por MRSA, lesões cutâneas, cateteres, resistência à mupirocina e/ou colonização exclusivamente não nasal), o tratamento é acompanhado de terapêutica antibiótica.

Um estudo recente demonstrou que o número de infeções da ferida cirúrgica por *S. aureus* pode ser drasticamente reduzido se for efetuado um rastreio e rápido diagnóstico de portadores nasais, no momento do internamento hospitalar e a sua subsequente descolonização antes da cirurgia (Bode et al., 2010). É de referir no entanto que este estudo foi efetuado na Holanda e, dada a baixa prevalência de MRSA, só incluiu doentes colonizados por *S. aureus* suscetíveis à

metilina (MSSA).

Tendo em conta que o *S. aureus* pode desenvolver resistência à mupirocina, a utilização deste antibiótico deve ser controlada. Por outro lado, em países com elevada prevalência de MRSA a descolonização não é consensual devido a uma expectável taxa de recolonização elevada.

Programas de controlo de infeção

Na Holanda e Escandinávia, a implementação de políticas do tipo *Search & Destroy* associadas a uma prescrição de antibióticos controlada explica a baixa prevalência (< 5%) de MRSA nestes países. Os programas aplicados obrigam a que nos hospitais: (i) indivíduos infetados ou colonizados com MRSA sejam colocados em quartos de isolamento individuais e tratados de forma a erradicar a bactéria; (ii) doentes repatriados do estrangeiro, provenientes de lares onde foram detetados MRSA, que no último ano tenham estado em países com elevada prevalência de MRSA e que tenham estado em contacto com outros doentes infetados ou colonizados, sejam estritamente isolados até que as culturas de MRSA provem ser negativas; (iii) serviços e enfermarias onde seja identificado mais do que um caso de MRSA são encerrados para desinfeção; (iv) profissionais de saúde colonizados ou infetados com MRSA são tratados com mupirocina e afastados de tarefas que impliquem o contacto direto com doentes até estarem descolonizados (Boyce et al., 2005; Nulens et al., 2008; Vandenbroucke-Grauls, 1996).

Em França, a implementação de um programa nacional de controlo de infeção entre 1993 e 2007 permitiu uma redução de 59% da prevalência de MRSA nas unidades de cuidados intensivos e de 44% nos serviços de cirurgia (Jarlier et al., 2010).

Em Inglaterra, em 2004, o governo fixou uma meta de quatro anos para reduzir para metade o número de MRSA isolados de hemoculturas. Para alcançar este objetivo, um pacote de medidas foi implementado consecutivamente em hospitais ingleses e após cinco anos, os dados confirmaram a redução de 50% na incidência de MRSA em culturas de sangue (Health

Protection Agency for Infections, 2009). A descolonização parece ter tido um papel preponderante neste resultado (Edgeworth, 2011).

Um estudo recente que comparou as recomendações para a prevenção e controlo de MRSA referidas nas *guidelines* nacionais e regionais de 13 países europeus (Kalenic et al., 2010) verificou diferenças, identificadas como práticas de sucesso para o controlo de MRSA, entre os países de baixa (Noruega, Suécia, Holanda e Dinamarca) e os de alta prevalência de MRSA (Áustria, República Checa, Alemanha, Bélgica, França, Espanha, Inglaterra, Itália e Hungria), nomeadamente: (i) a existência de *guidelines* e respetiva atualização periódica, com orientações não só para os hospitais mas também para lares de idosos; (ii) o isolamento dos doentes MRSA positivos em quarto individual; (iii) o rastreio de MRSA com base em categorias de risco e (iv) a descolonização de portadores de MRSA.

PERSPETIVAS FUTURAS

A velocidade com que o *S. aureus* desenvolve resistências aos antibióticos, em contraste com o lento desenvolvimento de novos antibióticos, deixa poucas opções de tratamento de infeções causadas por MRSA. A versatilidade aliada ao enorme potencial adaptativo deste agente patogénico não deixa dúvidas quanto à inevitável aquisição de resistências aos agentes antimicrobianos ainda disponíveis. O desenvolvimento de novos antibióticos, apesar de necessário, não poderá certamente resolver o problema da resistência aos antimicrobianos durante muito tempo. A utilização correta e racional dos antibióticos ainda eficazes e abordagens de tratamento alternativas poderão ser a solução para adiar um eventual retorno à era pré-antibiótica.

A implementação de programas de controlo de infeção rígidos tem permitido uma redução da prevalência nosocomial de MRSA em diversos países europeus. No entanto, no momento em que se avistava algum controlo sobre este agente patogénico em ambiente hospitalar, surgiram novos reservatórios agravando novamente este enorme problema de saúde pública. É essencial que se invista rapidamente

na implementação de estratégias de controlo dos MRSA ao nível da comunidade e da pecuária antes que seja tarde demais.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo projeto PTDC/SAU-SAP/118813/2010 da Fundação para a Ciência e Tecnologia, atribuído a Marta Aires de Sousa.

REFERÊNCIAS

- Abraham, Chain, Fletcher, Gardner, Heatley, Jennings, Florey (1941). Further observations on penicillin. *The Lancet*, 238(6155), 177-189.
- Aires-de-Sousa, Correia, de Lencastre, e The Multilaboratory Project collaborators (2008). Changing patterns in frequency of recovery of five methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Portuguese hospitals: Surveillance over a 16-year period. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(9), 2912-2917.
- Aligholi, Emameini, Jabalameli, Shahsavan, Dabiri, e Sedaght (2008). Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Medical Principles and Practice*, 17(5), 432-434.
- Altemeiere e Macmillan (1962). The dynamics of infection in burns. In Artz (Ed.). *Research in burns* (pp. 203-211). Washington, United States of America: American Institute of Biological Sciences.
- Barber, e Rozwadowska-Dowzenko (1948). Infection by penicillin-resistant staphylococci. *The Lancet*, 252(6530), 641-644.
- Beam, e Buckley (2006). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevalence and risk factors. *Journal of Athletic Training*, 41(3), 337-340.
- Bell, Turnidge, SENTRY APAC Participants (2002). High prevalence of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa: results from SENTRY antimicrobial surveillance program, 1998-1999. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(3), 879-881.
- Bode, Kluytmans, Wertheim, Bogaers, Vandenbroucke-Grauls, Roosendaal, . . . Vos (2010). Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*, 362(1), 9-17.
- Borg, Scicluna, de Kraker, van de Sande-Bruinsma, Tiemersma, Gür, . . . Monen (2006). Antibiotic resistance in the southeastern Mediterranean-Preliminary results from the ARMed project. *Eurosurveillance*, 11(7), 164-167.
- Boyce, e Pittet, (2002). Guideline for hand hygiene in health-care settings.: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force.. *MMWR Recommendations and Reports*, 51(RR16), 1-44.
- Boyce, Cookson, Christiansen, Hori, Vuopio-Varkila, Kocagöz, . . . Pittet (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(10), 653-663.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC] (1999). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48(32), 707-710.
- Coia, Duckworth, Edwards, Farrington, Fry, Humphreys, . . . Infection Control Nurses Association (2006). Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *Journal of Hospital Infection*, 63 Supplement 1, S1-S44.
- Colson (2008). The antibiotic pipeline. Policy responses to the growing threat of antibiotic resistance - Policy Brief 6. Disponível em: <http://www.rff.org/RFF/Documents/ETC-06.pdf> Conceição, Aires-de-Sousa, Pona, Brito, Barradas, Coelho, . . . de Lencastre (2011). High prevalence of ST121 in community-associated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages responsible for skin and soft tissue infections in Portuguese children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(2), 293-297.
- Crisóstomo, Westh, Tomasz, Chung, Oliveira, e de Lencastre (2001). The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: Similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(17), 9865-9870.
- Davis, Iverson, Baron, Vasse, Silbergeld, Lautenbach, Morris (2012). Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(9), 703-716.
- Devriese, Van Damme, e Fameree (1972). Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 19(7), 598-605.
- Diederer, e Kluytmans (2006). The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infection*, 52(3), 157-168.
- European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC] (2011). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance

Surveillance Network (EARS-Net). Disponível em: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf.pdf

Edgeworth (2011). Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(Supplement 2), ii41-ii47.

Eickhoff (1998). Antibiotics and nosocomial infections. In Bennett & Brachman (Eds.), *Hospital infections* (pp. 201-214). Philadelphia, United States of America: Lippincott-Raven Publishers.

European Food Safety Authority [EFSA] (2009). Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part A: MRSA prevalence estimates. *EFSA Journal* 7(11), 1376.

Faires, Tater, e Weese (2009). An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(5), 540-543.

García-Álvarez, Holden, Lindsay, Webb, Brown, Curran, . . . Holmes (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(8), 595-603.

Gardete, Aires-de-Sousa, Faustino, Ludovice, e de Lencastre (2008). Identification of the first vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) isolate from a hospital in Portugal. *Microbial Drug Resistance*, 14(1), 1-6.

Gillet, Issartel, Vanhems, Fournet, Lina, Bes, . . . Etienne (2002). Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 359(9308), 753-759.

Graveland, Duim, van Duijkeren, Heederik, e Wagenaar (2011). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(8), 630-634.

Grundmann, Aires-de-Sousa, Boyce, e Tiemersma (2006). Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*, 368(9538), 874-885.

Haley, Hightower, Khabbaz, Thornsberry, Martone, Allen, e Hughes, (1982). The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals: Possible role of the house staff-patient transfer circuit. *Ann Intern Med*, 97(3), 297-308.

Hanselman, Kruth, Rousseau, J e Weese (2009). Coagulase

positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(9), 954-958.

Hayden, Rezai, Hayes, Lolans, Quinn, J e Weinstein (2005). Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(10), 5285-5287.

Health Protection Agency Centre for Infections (2009). Healthcare-associated Infections in England: 2008-2009 Report. Disponível em: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1252326222452

Health Protection Surveillance Centre [HPSC] (2012). EARS-Net Report for Quarter 4 2011. Disponível em: <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/EARSSSurveillanceReports/2011Reports/File,13397,en.pdf>

Hershberger, Donabedian, Konstantinou, Zervos, Eliopoulos (2004). Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: Mechanism of resistance and epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 38(1), 92-98.

Hiramatsu, Hanaki, Ino, Yabuta, Oguri, e Tenover (1997). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40(1), 135-136.

Ho, Seto, Wong, e Wong (2012). Effectiveness of multifaceted hand hygiene interventions in long-term care facilities in Hong Kong: A cluster-randomized controlled trial. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 33(8), 761-767.

Huijsdens, van Dijke, Spalburg, van Santen-Verheul, Heck, Pluister, . . . de Neeling (2006). Community-acquired MRSA and pig-farming. *Annals of Clinical Microbiology & Antimicrobials*, 5, 26.

Jarlier, Trystram, Brun-Buisson, Fournier, Carbonne, Marty, . . . Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène des Hôpitaux Universitaires de l'Île de France (2010). Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Archives of Internal Medicine*, 170(6), 552-559.

Jarvis, Schlosser, Chinn, Tweeten, e Jackson (2007). National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at US health care facilities, 2006. *American Journal of Infection Control*, 35(10), 631-637.

Jarvis, Jarvis, e Chinn (2012). National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *American Journal of Infection Control*, 40(3), 194-200.

- Jensen, e Lyon (2009). Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiology*, 4(5), 565-582.
- Jevons (1961). Celbenin"- Resistant staphylococci. *British Medical Journal*, 1, 124-125.
- Kalenic, Cookson, Gallagher, Popp, Asensio-Vegas, Assadian, . . . Zastrow(2010). Comparison of recommendations in national/regional Guidelines for prevention and control of MRSA in thirteen European countries. *International Journal of Infection Control*, 6(2), 1-10.
- Kassem, Sigler, e Esseili (2007). Public computer surfaces are reservoirs for methicillin-resistant staphylococci. *The ISME Journal*, 1(3), 265-268.
- Kluytmans, van Belkum, e Verbrugh (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(3), 505-520.
- Kobayashi, Musser, e DeLeo (2012). Genomic analysis of the emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *mBio*, 3(4) 1-3.
- Köck, Harlizius, Bressan, Laerberg, Wieler, Witte, . . . Friedrich (2009). Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 28(11), 1375-1382.
- Köck, Becker, Cookson, van Gemert-Pijnen, Harbarth, Kluytmans, . . . Friedrich (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe. *Eurosurveillance*, 15(41), 12-20.
- Leonard, e Markey (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *The Veterinary Journal*, 175(1), 27-36.
- Manning, Wilson, e Ridgway (2004). Isolation of MRSA from communal areas in a teaching hospital. *Journal of Hospital Infection*, 56(3), 250-251.
- Matheson, Christie, Stari, Kavanagh, Gould, Masterton, e Reilly (2012). Nasal swab screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: How well does it perform? A cross-sectional study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 33(8), 803-808.
- Moet, Jones, Biedenbach, Stilwell, e Fritsche (2007). Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 57(1), 7-13.
- Moodley, Oosthuysen, Dusé, Marais, e South African, MRSA Surveillance Group (2010). Molecular characterization of clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(12), 4608-4611.
- Neely, e Maley (2000). Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(2), 724-726.
- Nouwen, Schouten, Schneebergen, Snijders, Maaskant, Koolen, . . . Verbrugh. (2006). *Staphylococcus aureus* carriage patterns and the risk of infections associated with continuous peritoneal dialysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(6), 2233-2236.
- Nulens, Broex, Ament, Deurenberg, Smeets, Scheres, . . . Stobberingh (2008). Cost of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* search and destroy policy in a Dutch university hospital. *Journal of Hospital Infection*, 68(4), 301-307.
- Oie, e Kamiya (1996). Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on naturally contaminated dry mops. *Journal of Hospital Infection*, 34(2), 145-149.
- Pal, e Ray (1964). Methicillin-Resistant Staphylococci. *Journal of Indian Medical Association*, 42, 512-517.
- Peacock, de Silva, e Lowy (2001). What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends in Microbiology*, 9(12), 605-610.
- Roberts, Soge, No, Helgeson, e Meschke (2011). Characterization of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from public surfaces on a university campus, student homes and local community. *Journal of Applied Microbiology*, 110(6), 1531-1537.
- Roline, Crumpecker, e Dunn (2007). Can methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* be found in an ambulance fleet? *Prehospital Emergency Care*, 11(2), 241-244.
- Rountree, e Beard (1958). Further observations on infection with phage type 80 staphylococci in Australia. *The Medical Journal of Australia*, 45(24), 789-795.
- Sá-Leão, Sanches, Couto, Alves, e de Lencastre (2001). Low prevalence of methicillin-resistant strains among *Staphylococcus aureus* colonizing young and healthy members of the community in Portugal. *Microbial Drug Resistance*, 7(3), 237-245.
- Salgado, CFarr, e Calfee (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2), 131-139.
- Simões, Aires-de-Sousa, Conceição, Antunes, da Costa, e de Lencastre (2011). High prevalence of EMRSA-15 in Portuguese public buses: A worrisome finding. *PLoS One*, 6(3), e17630.
- Smith, e Vickers (1960). Natural history of 338 treated and untreated patients with staphylococcal septicaemia. *The Lancet*, 275(7138), 1318-1322.
- Taconelli, e Johnson (2011). National guidelines for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

carriers: The implications of recent experience in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(10), 2195-2198.

Tavares, Sá-Leão, Miragaia, e de Lencastre (2010). Large screening of CA-MRSA among *Staphylococcus aureus* colonizing healthy young children living in two areas (urban and rural) of Portugal. *BMC Infectious Diseases*, 10, 110.

Thati, Shivannavar, e Gaddad (2011). Vancomycin resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad. *Indian Journal of Medical Research*, 134(5), 704-708.

Tiwari, e Sen (2006). Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious Diseases*, 6, 156.

Tristan, Bes, Meugnier, Lina, Bozdogan, Courvalin, . . . Etienne (2007). Global distribution of Panton-Valentine leukocidin--positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4), 594-600.

Tsiodras, Gold, Sakoulas, Eliopoulos, Wennersten, Venkataraman, . . . Ferraro, (2001). Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 358(9277), 207-208.

Udo, Pearman, e Grubb (1993). Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *Journal of Hospital Infection*, 25(2), 97-108.

Van Den Broek, Van Cleef, Haenen, Broens, Van Der Wolf, Van Den Broek, . . . Tiemersma (2009). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiology & Infection*, 137(5), 700-708.

Van Rijen, Van Keulen, e Kluytmans (2008). Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clinical Infectious Diseases*, 46(2), 261-263.

Vandenbroucke-Grauls (1996). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: The Dutch experience. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 17(8), 512-513.

Verkade, Verhulst, Huijsdens, Kluytmans (2010). In vitro activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, including livestock-associated strains. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 29(5), 503-507.

Walsh, e Howe (2002). The prevalence and mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Microbiology*, 56, 657-675.

Weigel, Clewell, Gill, Clark, McDougal, Flannagan, . . . Tenover (2003). Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, 302(5650), 1569-1571.

Wertheim, Melles, Vos, van Leeuwen, van Belkum, Verbrugh, Nouwen (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus*

aureus infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(12), 751-762.

Wulf, e Voss (2008). MRSA in livestock animals - An epidemic waiting to happen? *Clinical Microbiology and Infection*, 14(6), 519-521.