



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HUGO SIMÕES BITTAR

**O USO DA MUPIROCINA NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL FRENTE À
REINFECÇÃO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da professora MSc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro

Brasília
2020

O USO DA MUPIROCINA NA DESCOLONIZAÇÃO NASAL FRENTE À REINFECÇÃO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA

Hugo Simões Bittar¹

Fabiola Fernandes dos Santos Castro²

Resumo

Crescente no mundo, a resistência bacteriana se mostra um sério risco para a saúde pública e, como um dos principais responsáveis, *Staphylococcus aureus* está associado a diversas infecções oportunistas e nosocomiais. A presença de uma variante multirresistente (*MRSA*) normalmente precede infecções graves e disseminação de resistência em ambiente hospitalar. Protocolos de vigilância e controle do uso indiscriminado de drogas antimicrobianas, vêm sendo utilizados e muitas vezes é aplicado um protocolo de descolonização com mupirocina para portadores de *MRSA*. Foi desenvolvido um estudo de revisão narrativa para apreciação da literatura disponível, visando o levantamento de dados quanto à importância e a utilidade da mupirocina em protocolos de descolonização de *MRSA* e sua possível consequência frente ao aumento dos níveis de resistência à mupirocina. Apresentando constante variância em sua epidemiologia e custos para tal levantamento, *MRSA* não possui dados homogêneos em relação à sua prevalência na América Latina, não possibilitando mensurar a real amplitude de sua abrangência, cuja carência de rápidas metodologias para detecção faz-se presente, lacuna que impossibilita o melhor direcionamento clínico.

Palavras-Chave: *Staphylococcus aureus*; *MRSA*; mupirocina; resistência.

THE USE OF MUPIROCIN IN NASAL DECOLONIZATION IN FRONT OF METHYLLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* REINFECTION

Abstract

Increasing worldwide, bacterial resistance is a serious risk to public health. As one of the main culprit, *Staphylococcus aureus* is associated with several opportunistic and nosocomial infections. The presence of a multidrug-resistant variant (*MRSA*) usually leads to serious infections and the spread of resistance in a hospital setting. Surveillance and control protocols for the indiscriminate use of antimicrobial drugs have been used thus decolonization protocol with mupirocin is often applied to *MRSA* patients. A narrative review study was developed to assess the available literature, aiming to collect data on the importance and usefulness of mupirocin in *MRSA* decolonization protocols and its possible connection in light of the increased levels of resistance to mupirocin. Exhibiting constant variance in its epidemiology and costs for such a survey, *MRSA* does not have homogeneous data in relation to its prevalence in Latin America, making it impossible to measure the real breadth of its scope, where the lack of rapid detection methodologies is present, a gap which precludes better clinical guidance.

Key-words: *Staphylococcus aureus*; *MRSA*; mupirocin; resistance.

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - hugo.bittar@sempreceub.com

²Professora titular do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - fabiola.castro@ceub.edu.br

1. Introdução

Um dos principais causadores de infecções nosocomiais em todo o mundo, *Staphylococcus aureus*, é uma bactéria que está associada ao aumento da morbidade, mortalidade e maiores custos inerentes a saúde (POOVELIKUNNEL; GETHIN; HUMPHREYS, 2015; ANDERSON *et al.*, 2015). A colonização é quando há presença do microrganismo sem danos ao hospedeiro, e quando ocorre por uma cepa resistente desse, chamada de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus - MRSA*), normalmente precede uma infecção e possui papel importante na disseminação de resistência intra-hospitalar (HAYDEN *et al.*, 2016).

A resistência à antimicrobianos em bactérias patogênicas é um revés improrrogável de saúde pública que deve ser tratado por governos e autoridades em todo o mundo (ÁLVAREZ *et al.*, 2019). O *MRSA* foi identificado como um dos principais patógenos de risco associado ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana, onde a espécie se provou resistente a novas moléculas testadas (HARKINS *et al.*, 2017).

Após a implementação de protocolos de vigilância e direcionamento do uso racional de antimicrobianos, a taxa de infecção nosocomial por *MRSA* apresentou redução em diversos países. O protocolo de descolonização com mupirocina e clorexidina é uma estratégia comum para controle de cepas de *MRSA*, onde estudos relatam que o uso universal de tal protocolo resulta com sucesso na redução de bacteremias, graves infecções pós-cirúrgicas e pneumonias (DEENY *et al.*, 2015).

A mupirocina (ácido pseudomônico A) é um antimicrobiano utilizado com frequência para a descolonização nasal de cepas resistentes e sensíveis de *S. aureus*, sendo amplamente utilizada como parte do programa de controle de *MRSA* do Reino Unido nos últimos dez anos, demonstrando atenuação na taxa de infecções locais, quando aplicado universalmente e em conjunto com clorexidina aos pacientes colonizados admitidos na UTI (HUGHES *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado por Garcia e colaboradores (2019), foi observado um aumento crescente na colonização por cepas *MRSA*, podendo ser associado com um possível crescimento na resistência à mupirocina no Brasil, devendo ser avaliado cautelosamente o uso de tal estratégia de descolonização na prática clínica. O aparecimento de cepas resistentes à mupirocina em diversos países, particularmente

MRSA, está diretamente relacionado ao histórico de uso generalizado e indiscriminado (KHOSHNOOD *et al.*, 2019). A aplicação local nasal de mupirocina é uma estratégia comum de descolonização do reservatório primário de *S. aureus*, uma vez que interfere na síntese de proteínas bacterianas por inibição competitiva de isoleucil-tRNA sintetase bacteriana (POOVELIKUNNEL; GETHIN; HUMPHREYS, 2015).

Introduzida na prática clínica inicialmente em 1985, a mupirocina teve seu primeiro relato de falha por resistência dois anos depois (AKIYAMA *et al.*, 1987). Dois níveis de resistência foram documentados e diferiam quanto a mecanismos de resistência. A resistência de alto nível à mupirocina é conferida pela presença do gene *mupA* ou *mupB*, carregados por plasmídeos, permitindo uma maior disseminação, e que codificam novas enzimas isoleucil-tRNA sintetases, sem afinidade com a molécula antimicrobiana (HODGSON, *et al.*, 1994). A resistência de baixo nível é resultante de mutações pontuais nas enzimas isoleucil-tRNA sintetases normais nativas, codificadas pelo gene *ileS*, sendo na maioria das vezes a mutação *V588F* a mais frequente e associada aos altos níveis de recolonização pós-erradicação (HETEM; BONTEN, 2013; PATEL; GORWITZ; JERNIGAN, 2009; VAN RIJEN *et al.*, 2008; ANTONIO; MCFERRAN; PALLAN, 2002).

Com a frequência de infecções relacionadas a cuidados de saúde pelas cepas adquiridas em ambiente de cuidados à saúde (*Hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - *HA-MRSA*) excedendo 50%, as muitas limitações de vigilância tornaram-se uma problemática crescente na América Latina como um todo, sendo consequência dos programas de acompanhamento que se encontram em fases iniciais e passam por refinamentos. Dados epidemiológicos não podem ser obtidos de vários países e os que são divulgados podem apresentar resultados enviesados, não refletindo indicadores verídicos, uma vez que concentram a realidade de poucos hospitais e laboratórios de referência. Embora os dados epidemiológicos conhecidos de cepas de comunidade (*Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - *CA-MRSA*) tenham muitos relatos com documentação científica nos Estados Unidos e Canadá, na América Latina a presença e o conseqüente levantamento de resistência, bem como sua caracterização molecular são amplamente desconhecidas (LAKHUNDI; ZHANG, 2018).

Segundo Mejía e colaboradores (2010), os sistemas de vigilância epidemiológica e monitoramento da disseminação de *MRSA* são importantes para que

haja o direcionamento de medidas de prevenção e terapia, sendo essas utilizadas de maneira mais eficaz, levando em conta a constante mudança epidemiológica, com variância de perfis de resistência e clones circulantes, a depender da região e do país. Apesar dos esforços internacionais, os recursos para tal monitoramento são limitados e não é possível mensurar a real extensão e determinar marcadores epidemiológicos básicos, como prevalência e incidência.

O presente trabalho tem como finalidade demonstrar a importância e utilidade da mupirocina em protocolos de descolonização de *MRSA* e revisar a gravidade de um possível aumento de resistência à mupirocina.

2. Metodologia

Através do desenvolvimento de uma revisão bibliográfica da literatura do tipo narrativa, cuja metodologia de apreciação ampla dos dados científicos objetiva fundamentar teoricamente o estudo, por meio de análise, seleção e interpretação crítica dos dados obtidos (ROTHER, 2007; BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004). Foram apreciadas as bases de dados *National Center for Biotechnology Information (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Biblioteca Virtual em Saúde/LILACS, utilizando os descritores “*Staphylococcus aureus*”, “*MRSA*”, “mupirocina” e “resistência”, re combinados entre si com o seguinte termo de busca: “(((*staphylococcus aureus*) AND (*mrsa*)) AND (*mupirocin*)) AND (*resistance*)” selecionando artigos em português e inglês, abrangendo os anos de 2010 a 2020, mas incluindo também artigos citados para embasamento científico.

3. Desenvolvimento

3.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva comensal capaz de causar infecções oportunistas em humanos, onde aproximadamente 30% da população apresenta colonização, principalmente em narinas anteriores, e 60% podem apresentar colonização intermitente. Estudos indicam a possibilidade de um risco mais elevado de infecções quando há colonização nasal por *S. aureus*, demonstrando que em 65% dos casos a infecção secundária é pela mesma cepa de

colonização nasal, saltando para 85% dos casos em infecções nosocomiais (TONG *et al.*, 2015; LISTER; HORSWILL, 2014).

Possui em sua estrutura uma membrana lipídica envolvida por uma espessa camada composta por peptidoglicanos e ácidos lipoteicóicos, que são ancorados por diacilgliceróis (SHOCKMAN; BARREN, 1983). Os peptidoglicanos são subunidades e componentes fundamentais da parede celular bacteriana, consistindo na intercalação de duas unidades polissacarídicas de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglicosamina, conferindo rigidez à parede celular, determinando a forma da célula bacteriana e conferindo proteção à pressão osmótica (LOWY, 1998). Outro componente constituinte da parede celular bacteriana dos *S. aureus* são os ácidos teicóicos, um grupo de polímeros que contêm fosfato e conferem carga negativa para a superfície da célula, facilitando na aquisição e localização de íons metálicos (WILKINSON, 1997). Os 10% restantes, além da junção dos dois componentes citados anteriormente, são compostos por proteínas de superfície, exoproteínas e enzimas autolisinas (HARRIS; FOSTER; RICHARDS, 2002).

Identificado pelo cirurgião alemão Anton Rosenbach no ano de 1884 (ROSENBACH, 1884), atualmente se mantém como um dos principais causadores de infecções em humanos, *S. aureus* apresenta uma elevada capacidade de adaptação a condições ambientais e um vasto repertório de toxinas e fatores de virulência (DIEKEMA *et al.*, 2001; LAKHUNDI; ZHANG, 2018). As categorias produzidas podem ser subdivididas em três grupos principais, sendo eles: toxinas formadoras de poros (*Pore-forming toxins* – PFTs), toxinas esfoliativas e superantígenos (OLIVEIRA; BORGES; SIMÕES, 2018). A gama de fatores de virulência presentes possibilita uma fuga eficaz do sistema imune, impondo sua patogenicidade. No entanto, o que mais favorece o potencial patogênico desse microrganismo é a exotoxina chamada Leucocidina Panton-Valentine (*Panton-Valentine Leukocidin* - PVL), que destrói as células de defesa do organismo (IQBAL *et al.*, 2018).

A presença da leucotoxina contribui na virulência de cepas de *S. aureus* ainda que conclusivamente comprovada, mas é sabido que a presença de pequenas porcentagens de PVL em cepas clínicas de *S. aureus* está fortemente relacionada a CA-MRSA (YOONG; TORRES, 2013). Tal ligação sugere um maior potencial de cepas capazes de causar infecções letais em indivíduos hígidos (LINA *et al.*, 1999; NAIMI, 2003). Foi demonstrado por um estudo clínico que pneumonias associadas à presença de PVL possuem maior letalidade do que as com PVL ausente, onde em autópsia foi

revelado que pacientes com *PVL* presente manifestavam sinais de úlceras hemorrágicas, sugerindo extrema inflamação, o que se correlaciona com o potencial citotóxico de *PVL*, causando necrose tecidual e afetando leucócitos, associando-se a infecções de pele necróticas severas (GILLET *et al.*, 2002; FINCK-BARBANCON *et al.*, 1993; CRIBIER, 1994; CRIBIER *et al.*, 1992; PREVOST *et al.*, 1995).

O *MRSA* é um dos patógenos modernos mais bem-sucedidos, apresentando uma diversidade genética e que possui epidemiologia primariamente caracterizada por uma série de emergências de cepas epidêmicas (TURNER *et al.*, 2019). Um elemento genético móvel denominado *staphylococcal cassette chromosome (SCCmec)* é responsável pela aquisição de um gene (*mecA*) que codifica uma proteína modificada da proteína de ligação à penicilina (*Penicillin-binding proteins - PBP*) (KATAYAMA; ITO; HIRAMATSU, 2000). *SCCmec* contém, ainda, regiões sítio específicas, chamadas *ccr (cassette chromosome recombinases)*, responsáveis pela integração do *SCCmec* no genoma do *Staphylococcus aureus*, definindo ainda os tipos de cepa por consequência dessa combinação, diferindo em organização estrutural e tamanho do genoma bacteriano. As diferenças apresentadas entre as *SCCmec* são comumente utilizadas com propósitos epidemiológicos e para a diferenciação de cepas associadas a cuidados de saúde *HA-MRSA* e provenientes da comunidade *CA-MRSA*, onde geneticamente cepas de comunidade apresentam *SCCmec* dos tipos IV ou V e *HA-MRSA* dos tipos I, II e III. (MA *et al.*, 2002; HIGUCHI *et al.*, 2008).

Utsui e Yokota (1985) confirmaram a alteração de *PBP* conferindo resistência à metilina e referiram-se à esta proteína alterada como *PBP2'*, subsequentemente o gene que confere tal fenótipo de resistência foi localizado como parte do cromossomo, diferentemente do gene encarregado pela produção de enzimas betalactamases localizadas em plasmídeo, presente apenas em cepas resistentes.

O produto do gene *mecA* confere uma resistência demonstrada por uma estrutura cristalina modificada da *PBP*, denominada *PBP2a*, fornecendo uma estrutura de resistência que, em comparação com a *proteína* normal, possui sítios ativos menos acessíveis por estarem localizados em uma fenda estreita estendida, não afetando assim a síntese de peptidoglicanos frente à força entregue de antimicrobianos *in vivo* (OTERO *et al.*, 2013), conferindo assim mediante uma baixa afinidade a betalactâmicos, resistência à classe por completo (TURNER *et al.*, 2019).

3.2. Resistência bacteriana e protocolos de controle

A resistência a drogas antimicrobianas em bactérias patogênicas se tornou um desafio mundial associando a alta morbidade e mortalidade (AKOVA, 2016). Padrões de multirresistência bacteriana dificultam o tratamento e por vezes o deixa inviável frente a drogas convencionais (FRIERI *et al.*, 2016). Por conta de uma identificação precoce do patógeno e seu padrão de susceptibilidade, junto à falta de normas bem definidas quanto ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, que muitas vezes são utilizados de forma deliberada, há um aumento perceptível de resistência que podem facilmente ser disseminados a outros pacientes (AKOVA, 2016).

A emergência e a propagação de resistência a antimicrobianos entre microrganismos patogênicos têm crescido como um risco de saúde pública nas últimas décadas, sendo cada vez mais anuído que não somente genes de resistência encontrados em cepas clínicas possuem relevância, mas sim todos os microrganismos em si, bem como os elementos genéticos móveis e bacteriófagos, possibilitando a existência de uma transferência horizontal a outrem (VON WINTERSDORFF, 2016). Ao menos setecentas mil mortes anuais no mundo são decorrentes de infecções por microrganismos resistentes (IACG, 2019; O'NEIL, 2016). Em 2011, registraram-se vinte e cinco mil dessas mortes (VACCINES EUROPE, 2016; CECCHINI; LANGER; SLAWOMIRSKI, 2015) e é estimado que, a cada ano, cerca de trinta e três mil são causadas na União Europeia (CASSINI *et al.*, 2019), vinte e três mil nos Estados Unidos (CDC, 2013) e trinta e oito mil na Tailândia (SUMPRADIT *et al.*, 2017). Entre mais de cento e seis mil mortes, mais de cinquenta e oito mil são causadas por cepas multirresistentes em neonatos na Índia (LAXMINARAYAN *et al.*, 2016). O'Neil (2016) exprime ainda que, por defluência de resistência, a escassez de eficácia terapêutica em tratamentos simples, procedimentos cirúrgicos de rotina ou quimioterapia serão demasiadamente arriscados devido à possibilidade de infecções intratáveis.

A cepa multirresistente de *S. aureus* (MRSA) reportada primariamente na Inglaterra no ano de 1961, lidera como patógeno mais frequente em unidades de terapia intensiva (UTIs) (LEE *et al.*, 2015). Desde que se tornaram mais frequentes, o aumento de resistência a antimicrobianos com a consequente diminuição de eficácia terapêutica é comum, onde ao longo das décadas os compostos betalactâmicos perderam sua efetividade, deixando o tratamento mais difícil frente a uma escolha terapêutica limitada (IQBAL *et al.*, 2018).

Obrigatório por lei desde 1997 no setor público e privado, os Comitês de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) para prevenção e controle associados à assistência à saúde ainda não estão por completo em conformidade com todas as questões legais, sendo constatado principalmente em hospitais pequenos, os quais não dispõem de apoio e estrutura com recursos mínimos para a prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência (IRAs). (PADOZEVE, 2016). Países em desenvolvimento apresentam maiores taxas de IRAs quando comparados a nações desenvolvidas, principalmente pela falta de recursos e carência de serviços epidemiológicos atrelados ao controle de infecção (ALLEGIANZI *et al.*, 2011). A exímia utilização de antimicrobianos se faz crucial em um ambiente de cuidados intensivos, com uma crescente resistência já conhecida e a falta do desenvolvimento de novas moléculas para tratamento (ARNOLD *et al.*, 2011; LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; LEUTHNER; DOERN, 2013).

3.3. Uso de Mupirocina para descolonização e mecanismos de resistência

O termo descolonização conceitua uma estratégia de rápido crescimento que tem sido utilizada na prevenção de infecções mediadas por cepas *MRSA*, sustentada por novas iniciativas de políticas de cuidados à saúde. Relatos indicam que nos últimos anos, falhas em protocolos de descolonização de *S. aureus* utilizando mupirocina se tornaram frequentes e estão associadas ao surgimento de variantes não susceptíveis a este fármaco, originando cepas resistentes de *MRSA* à mupirocina (*Mupirocin-resistant Staphylococcus aureus - MupRSA*) (SZYMANEK-MAJCHRZAK *et al.*, 2019). Sendo assim, o tratamento indicado de descolonização, errôneo ou quando desnecessário, um fator de risco no desenvolvimento de *MRSA* e *MupRSA* (JOSHI, 2017).

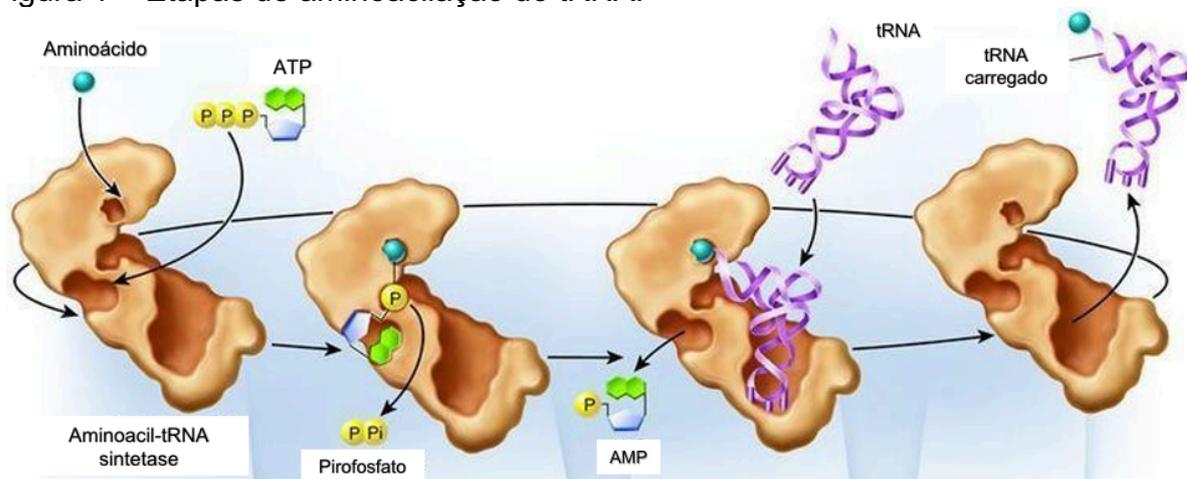
A mupirocina (ácido pseudomônico A) é um antimicrobiano tópico recomendado para descolonização da mucosa nasal, lesões cutâneas e em profissionais de saúde, visando o bloqueio da disseminação e conseqüente diminuição do impacto clínico em ambiente hospitalar, principalmente em procedimentos cirúrgicos e cateteres vasculares (COIA *et al.*, 2006; WERTHEIM; HEIMAN; MARGREET, 2005). A eficácia de um programa que preconizava o isolamento e a terapia de descolonização de portadores de *MRSA* para a redução das infecções na Alemanha foi comprovada, onde resultado semelhante foi também

descrito em UTIs de hospitais do Canadá (TRAUTMANN *et al.*, 2008; SIMOR *et al.*, 2007).

A mupirocina induz um efeito bactericida frente a microrganismos Gram-positivos, como em *Staphylococcus aureus* sensíveis e MRSA, sendo amplamente utilizada no tratamento de infecções de pele e tecidos moles, bem como na descolonização nasal (JOSHI, 2017). Descoberta em 1971, foi inicialmente denominada ácido pseudomônico, produzida pela bactéria *Pseudomonas fluorescens* (FULLER *et al.*, 1971). Interfere na síntese proteica pela ligação competitiva de sua molécula no sítio isoleucina específico por ter estrutura similar ao aminoácido, uma vez tal formação bloqueada, os níveis celulares de RNAt carregados com isoleucina são diminuídos, resultando na cessação da síntese proteica e morte bacteriana (THOMAS *et al.*, 2010; GURNEY; THOMAS, 2011; SEAH *et al.*, 2012).

A substituição competitiva por similaridade molecular ocorre através de um processo de aminoacilação, junção covalente entre o aminoácido e seu RNA transportador, e possui duas etapas. Cada aminoacil-tRNA sintetase carrega uma molécula específica de tRNA e seu aminoácido correspondente cognato. Na primeira etapa, o a enzima liga o aminoácido a uma molécula de Adenosina-Trifosfato (ATP) e gera um intermediário, liberando uma molécula de pirofosfato. Na segunda etapa, uma molécula de tRNA se liga à enzima por meio do sítio de ligação do anticódon e ocorre a transferência do aminoácido para o tRNA, liberando a molécula residual de ATP na forma de Adenosina Monofosfato (AMP), como ilustrado abaixo na figura 1 (ANTONELLIS; GREEN, 2008).

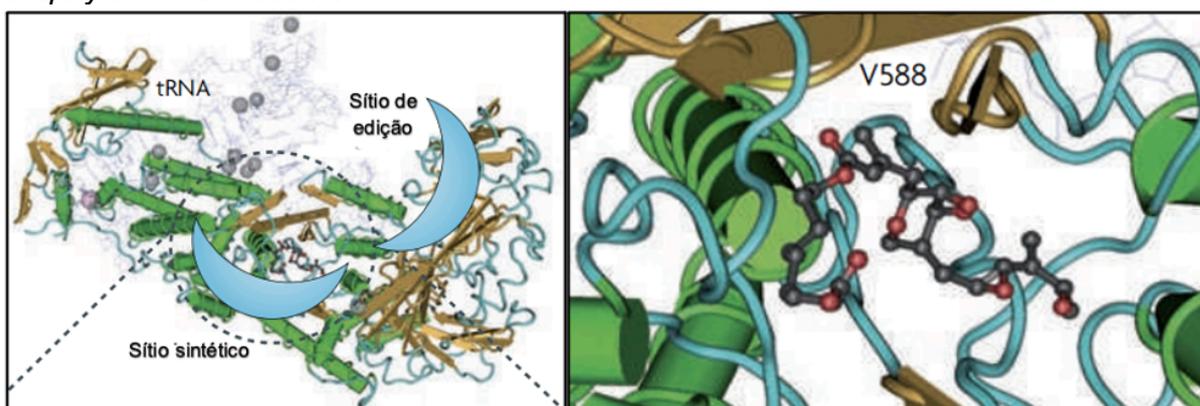
Figura 1 – Etapas de aminoacilação do tRNA.



Fonte: Adaptado de ANTONELLIS; GREEN, 2008.

Através da inibição da enzima isoleucil-tRNA sintetase, codificada pelo gene *ileS*, necessária para a biossíntese de proteínas bacterianas, dois níveis de resistência são descritos: de alto e baixo nível. A chamada (*Low Level Mupirocin Resistance – LLMR*), resistência de baixo nível à mupirocina, apresenta CIM entre 8 e 256 mg/mL e é consequência de uma mutação pontual no gene *ileS* nativo cromossômico (THOMAS *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2014; HETEM; BONTEN, 2013), através da substituição da valina por fenilalanina no sítio de ligação à mupirocina (ilustrado pela figura 2), resíduo mais volumoso que preenche e distorce o sítio impedindo a ligação da mupirocina, resultando em diferentes mutações, onde duas principais são descritas com associação a esse fenótipo, a *V588F* e a *V631F* (ANTONIO; MCFERRAN; PALLEN, 2002, THOMAS, 2011; SEAH *et al.*, 2012, PÉREZ-ROTH *et al.*, 2006).

Figura 2 – Ligação da mupirocina no sítio alvo da enzima isoleucil-tRNA sintetase de *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Adaptado de THOMAS *et al.*, 2010.

A resistência de alto nível à mupirocina (*High Level Mupirocin Resistance - HLMR*) é definida quando a cepa apresenta concentração mínima inibitória (CIM) de 512 mg/mL e é mediada pela aquisição de um plasmídeo carreador do gene *mupA*, responsável pela codificação alternativa da enzima isoleucil-tRNA sintetase (gene *ileS-2*), similar à enzima *ileS* eucariótica que é naturalmente resistente a níveis muito altos de mupirocina, ou pelo gene *mupB* que apresenta cerca de 65% de similaridade à *mupA*. Cepas que apresentam resistência de baixo nível podem adquirir um plasmídeo (*pSK-41 like*) e apresentar fenótipo HLMR (GILBART; PERRY; SLOCOMBE, 1993; THOMAS *et al.*, 2010; SEAH *et al.*, 2012; KHOSHNOOD *et al.*, 2019).

A detecção e a diferenciação do tipo de resistência representam enorme importância clínica, onde em casos de *HLMR* seu uso será desconsiderado e em caso de *LLMR*, uma dosagem maior que a usual será recomendada (HURDLE *et al.*, 2004).

O protocolo de descolonização tem se mostrado eficaz na redução de infecções nosocomiais por *MRSA* e consiste na aplicação intranasal de mupirocina a 2% de duas a quatro vezes ao dia durante quatro a sete dias, unicamente ou em uso concomitante de sabonete líquido à base de gluconato de clorexidina a 4% (AMMERLAAN *et al.*, 2009; POOVELIKUNNEL; GETHIN; HUMPHREYS, 2015). Paralelamente, segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*), por meio do protocolo de descolonização, 37% da presença de *MRSA* foi reduzida e 44% das infecções de corrente sanguínea, consistindo no banho diário dos pacientes com clorexidina a 2% e uso de pomada de mupirocina duas vezes ao dia de forma intranasal durante cinco dias, sendo de três estratégias por eles descritas, a mais eficaz na redução de infecções (CDC, 2005).

Como peça de esforços para o controle da disseminação de *MRSA* e descolonização de pacientes, a clorexidina, sendo um antisséptico tópico, cada vez mais tem sido indicada em surtos e na prevenção de infecções de pele e de tecidos moles e, juntamente com o aumento do seu uso preventivo, hipóteses foram levantadas sobre uma possível geração de cepas resistentes à clorexidina (BATRA *et al.*, 2010; SKOVGAARD *et al.*, 2013). A epidemiologia de *MRSA* resistentes à clorexidina possui dados limitados condizentes à prevalência na comunidade. (MCGANN *et al.*, 2011; MCGANN *et al.*, 2013). O surgimento de tal resistência entre as cepas isoladas implica no comprometimento de estratégias de prevenção e controle, uma vez que o uso a longo prazo em ambiente hospitalar, juntamente com a presença dos genes *qacA* e *qacB* (*qacA/B*) vêm sendo associados a falhas de descolonização (LEE *et al.*, 2011).

Sendo a mupirocina o antimicrobiano de escolha para a descolonização de pacientes com *MRSA*, estudos apontam relação do aumento de resistência com as políticas de uso aplicadas, juntamente com clorexidina degermante, precauções de contato com portadores de *MRSA*, correta antisepsia das mãos de profissionais da saúde, uso adequado de antimicrobianos sistêmicos. Sendo essa a recomendação preconizada que segue padrões internacionais ditados pelo *CDC*, abordando sistemas de isolamento e precauções, destaca-se ainda que orientações específicas para

portadores de bactérias multirresistentes não são indicadas para a descolonização de rotina, devendo ser avaliado o cenário específico, e seu uso ser cautelosamente considerado visando o benefício frente a possível geração de resistência (DOS SANTOS; FONSECA; GONTIJO, 1996).

4. Considerações Finais

Com um vasto repertório de fatores de virulência e toxinas, *Staphylococcus aureus* se apresenta como um importante agente de infecções nosocomiais e oportunistas, podendo causar quadros graves necróticos em indivíduos saudáveis. Sendo um dos patógenos modernos mais frequentes em UTIs, evidenciando elevada capacidade adaptativa e pluralidade genética.

A emergência de perfis de resistência bacteriana, bem como o número de mortes por elas causadas, desafia a ciência e torna-se um desafio global para a saúde. Comitês de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) foram instaurados para o melhor uso de drogas ainda eficazes, visando a redução da disseminação e geração de resistência pelo uso indiscriminado.

Uma das estratégias atuais de combate a reinfecções devido à colonização de *MRSA*, é o protocolo de descolonização utilizando mupirocina associada a clorexidina degermante. Estudos apontam falhas de descolonização frequentes associadas ao surgimento de populações resistentes à mupirocina (*MupRSA*).

A detecção e diferenciação do padrão de resistência da cepa clínica são fundamentais para o direcionamento da terapia a ser escolhida, com epidemiologia homoganeamente desconhecida, a carência de metodologias de rápida detecção existe, onde métodos moleculares se fazem pouco usuais e de alto custo no país.

Referências

- AKIYAMA, Hisanori; YAMASAKI, Osamu; KANZAKI, Hiroko; TADA, Joji; ARATA, Jiro. Detection of Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin Infections. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 94–96, 1998. DOI: 10.1007/BF02489967.
- AKOVA, Murat. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. **Virulence**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 252–266, 2016. DOI: 10.1080/21505594.2016.1159366.
- ALLEGIANZI, Benedetta; NEJAD, Sepideh Bagheri; COMBESURE, Christophe; GRAAFMANS, Wilco; ATTAR, Homa; DONALDSON, Liam; PITTET, Didier. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [S. l.], v. 377, n. 9761, p. 228–241, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4.
- ÁLVAREZ, Andrea; FERNÁNDEZ, Lucía; GUTIÉRREZ, Diana; IGLESIAS, Beatriz; RODRÍGUEZ, Ana; GARCÍA, Pilar. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 57, n. 12, p. 1–8, 2019. DOI: 10.1128/JCM.01006-19.
- AMMERLAAN, Heidi S. M.; KLUYTMANS, Jan A. J. W.; WERTHEIM, Heiman F. L.; NOUWEN, Jan L.; BONTEN, Marc J. M. Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage: A Systematic Review. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 48, n. 7, p. 922–930, 2009. DOI: 10.1086/597291.
- ANDERSON, Michele J.; DAVID, Maren L.; SCHOLZ, Matt; BULL, Sally J.; MORSE, Dan; HULSE-STEVENSON, Michelle; PETERSON, Marnie L. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the anterior nares. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 59, n. 5, p. 2765–2773, 2015. DOI: 10.1128/AAC.04624-14.
- ANTONELLIS, Anthony; GREEN, Eric D. The role of aminoacyl-tRNA synthetases in genetic diseases. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, [S. l.], v. 9, p. 87–107, 2008. DOI: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164204.
- ANTONIO, Martin; MCFERRAN, Neil; PALLEEN, Mark J. Mutations Affecting the Rossman Fold of Isoleucyl-tRNA Synthetase Are Correlated with Low-Level Mupirocin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 438–442, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.2.438-442.2002.
- ARNOLD, Heather; MICEK, Scott; SKRUPKY, Lee; KOLLEF, Marin. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 32, n. 02, p. 215–227, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1275534.
- BATRA, Rahul; COOPER, Ben S.; WHITELEY, Craig; PATEL, Amita K.; WYNCOLL, Duncan; EDGEWORTH, Jonathan D. Efficacy and Limitation of a Chlorhexidine-Based Decolonization Strategy in Preventing Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 210–217, 2010. DOI: 10.1086/648717.

- BERNARDO, Wanderley Marques; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce; JATENE, Fábio Biscegli. Evidence-based clinical practice. Part II--Searching evidence databases. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 104–108, 2004. DOI: 10.1590/S0104-42302004000100045.
- CASSINI, Alessandro et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 56–66, 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. California, USA, 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention Epicenters Program: **REDUCE MRSA**. California, USA, 2005. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/epicenters/reduce_mrsa.html>. Acesso em: 30 set. 2020.
- CECCHINI, M. LANGER, J. SLAWOMIRSKI, L. **Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action**. Paris, OECD, 2015. Disponível em: <<http://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- COIA, J. E.; DUCKWORTH, G. J.; EDWARDS, D. I.; FARRINGTON, M.; FRY, C.; HUMPHREYS, H.; MALLAGHAN, C.; TUCKER, D. R. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 63, p. S1–S44, 2006. DOI: 10.1016/j.jhin.2006.01.001.
- CRIBIER, B.; PRÉVOST, G.; COUPPIE, P.; FINCK-BARBANÇON, V.; GROSSHANS, E.; PIÉMONT, Y. *Staphylococcus aureus* Leukocidin: A New Virulence Factor in Cutaneous Infections? **Dermatology**, [S. l.], v. 185, n. 3, p. 175–180, 1992. DOI: 10.1159/000247443.
- CRIBIER, Bernard. Leukocidin From *Staphylococcus aureus* and Cutaneous Infections: An Epidemiologic Study. **Archives of Dermatology**, [S. l.], v. 130, n. 9, p. 1208, 1994. DOI: 10.1001/archderm.1994.01690090142027.
- DEENY, Sarah R.; WORBY, Colin J.; TOSAS AUGUET, Olga; COOPER, Ben S.; EDGEWORTH, Jonathan; COOKSON, Barry; ROBOTHAM, Julie V. Impact of mupirocin resistance on the transmission and control of healthcare-associated MRSA. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], p. dkv249, 2015. DOI: 10.1093/jac/dkv249.
- DIEKEMA, D. J.; PFALLER, M. A.; SCHMITZ, F. J.; SMAYEVSKY, J.; BELL, J.; JONES, R. N.; BEACH, M. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillanc. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 32, n. s2, p. S114–S132, 2001. DOI: 10.1086/320184.
- DOS SANTOS, Kátia Regina Netto; DE SOUZA FONSECA, Leila; FILHO, Paulo Pinto Gontijo. Emergence of High-Level Mupirocin Resistance in Methicillin-

- Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Brazilian University Hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 17, n. 12, p. 813–816, 1996. DOI: 10.2307/30141177.
- FINCK-BARBANÇON, Viviane; DUPORTAIL, Guy; MEUNIER, Olivier; COLIN, Didier A. Pore formation by a two-component leukocidin from *Staphylococcus aureus* within the membrane of human polymorphonuclear leukocytes. **BBA - Molecular Basis of Disease**, [S. l.], v. 1182, n. 3, p. 275–282, 1993. DOI: 10.1016/0925-4439(93)90069-D.
- FULLER, A. T.; MELLOWS, G.; WOOLFORD, M.; BANKS, G. T.; BARROW, K. D.; CHAIN, E. B. Pseudomonic Acid: An Antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. **Nature**, [S. l.], v. 234, n. 5329, p. 416–417, 1971. DOI: 10.1038/234416a0.
- GANN, Patrick Mc; MILILLO, Michael; KWAK, Yoon I.; QUINTERO, Reyes; WATERMAN, Paige E.; LESHO, Emil. Rapid and simultaneous detection of the chlorhexidine and mupirocin resistance genes *qacA/B* and *mupA* in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 270–272, 2013. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.006.
- GARCIA, Patricia Guedes; SILVA, Isabela Aparecida Ribeiro Da; OLIVEIRA, Leonardo Romaniello Gama De. Colonização por *staphylococcus aureus* resistente à metilina em pacientes de unidades de terapia intensiva. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S. l.], v. 29, n. e-2016, p. 1–5, 2019. DOI: 10.5935/2238-3182.20190012.
- GILBART, J.; PERRY, C. R.; SLOCOMBE, B. High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 32–38, 1993. DOI: 10.1128/AAC.37.1.32.
- GILLET, Yves et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. **The Lancet**, [S. l.], v. 359, n. 9308, p. 753–759, 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07877-7.
- GURNEY, Rachel; THOMAS, Christopher M. Mupirocin: biosynthesis, special features and applications of an antibiotic from a Gram-negative bacterium. **Applied Microbiology and Biotechnology**, [S. l.], v. 90, n. 1, p. 11–21, 2011. DOI: 10.1007/s00253-011-3128-3.
- HARKINS, Catriona P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. **Genome Biology**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 130, 2017. DOI: 10.1186/s13059-017-1252-9.
- HARRIS, LG; FOSTER, SJ; RICHARDS, RG. An introduction to *staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *s. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. **European Cells and Materials**, [S. l.], v. 4, p. 39–60, 2002. DOI: 10.22203/eCM.v004a04.
- HAYDEN, Mary K. et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibility of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* isolates in the REDUCE-MRSA trial. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 54, n. 11, p. 2735–2742, 2016. DOI: 10.1128/JCM.01444-16.

- HETEM, D. J.; BONTEN, M. J. M. Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Hospital Infection**, [S. l.], v. 85, n. 4, p. 249–256, 2013. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.09.006.
- HIGUCHI, Wataru; TAKANO, Tomomi; TENG, Lee-Jene; YAMAMOTO, Tatsuo. Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome mec type VII. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 377, n. 3, p. 752–756, 2008. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.009.
- HODGSON, J. E.; CURNOCK, S. P.; DYKE, K. G.; MORRIS, R.; SYLVESTER, D. R.; GROSS, M. S. Molecular characterization of the gene encoding high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* J2870. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 1205–1208, 1994. DOI: 10.1128/AAC.38.5.1205.
- HUGHES, John et al. Clonal variation in high- and low-level phenotypic and genotypic mupirocin resistance of MRSA isolates in south-east London. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], p. dkv248, 2015. DOI: 10.1093/jac/dkv248.
- HURDLE, Julian Gregston; O'NEILL, Alexander John; INGHAM, Eileen; FISHWICK, Colin; CHOPRA, Ian. Analysis of Mupirocin Resistance and Fitness in *Staphylococcus aureus* by Molecular Genetic and Structural Modeling Techniques. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 48, n. 11, p. 4366–4376, 2004. DOI: 10.1128/AAC.48.11.4366-4376.2004.
- IACG. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. **Não há tempo a perder: acautelar o futuro contra infecções resistentes aos medicamentos**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_PT.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2020.
- IQBAL, Muhammad Shaheen; SALEEM, Yasar; ANSARI, Farheen; QAMAR, Muhammad Usman; MAZHAR, Sania; HASSAN, Abida; NAWAZ, Shaista; SAEED, Salman; SYED, Quratulain. *Staphylococcus aureus* carrying lukS/F panton-valentine leukocidin (PVL) toxin genes in hospitals of Lahore city. **Journal of Infection in Developing Countries**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 720–725, 2018. DOI: 10.3855/jidc.9633.
- JOSHI, Prabhu Raj; ACHARYA, Mahesh; ARYAL, Rajan; THAPA, Kamal; KAKSHAPATI, Trishna; SENG, Rathanin; SINGH, Anjana; SITTHISAK, Sutthirat. Emergence of staphylococcal cassette chromosome mec type I with high-level mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 193–197, 2017. DOI: 10.1016/j.apjtb.2016.12.002.
- KATAYAMA, Y.; ITO, T.; HIRAMATSU, K. A New Class of Genetic Element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome mec, Encodes Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 1549–1555, 2000. DOI: 10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000.
- KHOSHNOOD, Saeed; HEIDARY, Mohsen; ASADI, Arezoo; SOLEIMANI, Saleh; MOTAHAR, Moloudsadat; SAVARI, Mohammad; SAKI, Morteza; ABDI, Mahtab. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 109, p. 1809–1818, 2019. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.131.

- LAKHUNDI, Sahreena; ZHANG, Kunyan. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 31, n. 4, 2018. DOI: 10.1128/CMR.00020-18.
- LAXMINARAYAN, Ramanan et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 13, n. 12, p. 1057–1098, 2013. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
- LEE, A. S.; GIZARD, Y.; EMPEL, J.; BONETTI, E. J.; HARBARTH, S.; FRANCOIS, P. Mupirocin-Induced Mutations in *ileS* in Various Genetic Backgrounds of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 52, n. 10, p. 3749–3754, 2014. DOI: 10.1128/JCM.01010-14.
- LEE, Andie S.; MACEDO-VINAS, Marina; FRANÇOIS, Patrice; RENZI, Gesuele; SCHRENZEL, Jacques; VERNAZ, Nathalie; PITTET, Didier; HARBARTH, Stephan. Impact of Combined Low-Level Mupirocin and Genotypic Chlorhexidine Resistance on Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage After Decolonization Therapy: A Case-control Study. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 52, n. 12, p. 1422–1430, 2011. DOI: 10.1093/cid/cir233.
- LEE, Yuarn Jang; CHEN, Jen Zon; LIN, Hsiu Chen; LIU, Hsin Yi; LIN, Shyr Yi; LIN, Hsien Ho; FANG, Chi Tai; HSUEH, Po Ren. Impact of active screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: A quasi-experimental study in surgical intensive care unit. **Critical Care**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–10, 2015. DOI: 10.1186/s13054-015-0876-y.
- LEUTHNER, K. D.; DOERN, G. V. Antimicrobial Stewardship Programs. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 51, n. 12, p. 3916–3920, 2013. DOI: 10.1128/JCM.01751-13.
- LINA, Gerard; PIÉMONT, Yves; GODAIL-GAMOT, Florence; BES, Michèle; PETER, Marie Odile; GAUDUCHON, Valérie; VANDENESCH, François; ETIENNE, Jerome. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 1128–1132, 1999. DOI: 10.1086/313461.
- LISTER, Jessica L.; HORSWILL, Alexander R. *Staphylococcus aureus* biofilms: Recent developments in biofilm dispersal. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 4, n. DEC, p. 1–9, 2014. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00178.
- LOWY, Franklin D. *Staphylococcus aureus* Infections. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 339, n. 8, p. 520–532, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199808203390806.
- MA, Xiao Xue; ITO, Teruyo; TIENSASITORN, Chuntima; JAMKLANG, Mantana; CHONGTRAKOOL, Piriyaorn; BOYLE-VAVRA, Susan; DAUM, Robert S.; HIRAMATSU, Keiichi. Novel Type of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Identified in Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 1147–1152, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.4.1147-1152.2002.
- MCGANN, Patrick; KWAK, Yoon I.; SUMMERS, Amy; CUMMINGS, James F.; WATERMAN, Paige E.; LESHO, Emil P. Detection of *qacA/B* in Clinical Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from a Regional Healthcare

- Network in the Eastern United States. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 1116–1119, 2011. DOI: 10.1086/662380.
- MEJÍA, Carlos; ZURITA, Jeannete; GUZMÁN-BLANCO, Manuel. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant staphylococcus aureus in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 14, n. SUPPL. 2, p. 79–86, 2010. DOI: 10.1590/s1413-86702010000800003.
- NAIMI, Timothy S. Comparison of Community- and Health Care–Associated Methicillin-Resistant <EMPH TYPE="ITAL">Staphylococcus aureus</EMPH> Infection. **JAMA**, [S. l.], v. 290, n. 22, p. 2976, 2003. DOI: 10.1001/jama.290.22.2976.
- O'NEIL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. Review on Antimicrobial Resistance. London, England, 2016. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf>. Acesso em: 30 de novembro de 2020.
- OLIVEIRA, Diana; BORGES, Anabela; SIMÕES, Manuel. Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases. **Toxins**, [S. l.], v. 10, n. 6, 2018. DOI: 10.3390/toxins10060252.
- OTERO, L. H. et al. How allosteric control of Staphylococcus aureus penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 110, n. 42, p. 16808–16813, 2013. DOI: 10.1073/pnas.1300118110.
- PADOVEZE, Maria Clara et al. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: A countrywide study. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 74–79, 2016. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.08.004.
- PATEL, Jean B.; GORWITZ, Rachel J.; JERNIGAN, John A. Mupirocin Resistance. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 49, n. 6, p. 935–941, 2009. DOI: 10.1086/605495.
- POOVELIKUNNEL, T.; GETHIN, G.; HUMPHREYS, H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], v. 70, n. 10, p. 2681–2692, 2015. DOI: 10.1093/jac/dkv169.
- PREVOST, G.; COUPPIE, P.; PREVOST, P.; GAYET, S.; PETIAU, P.; CRIBIER, B.; MONTEIL, H.; PIEMONT, Y. Epidemiological data on Staphylococcus aureus strains producing synergohymenotropic toxins. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 237–245, 1995. DOI: 10.1099/00222615-42-4-237.
- ROSENBAACH, F.J. **Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen**. Bergmann J.F. Wiesbaden, GER, 1884. p. 18. Disponível em: <<https://www.biodiversitylibrary.org/item/63776>> Acesso em: 30 set. 2020.
- ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.
- SEAH, Christine; ALEXANDER, David C.; LOUIE, Lisa; SIMOR, Andrew; LOW, Donald E.; LONGTIN, Jean; MELANO, Roberto G. MupB, a New High-Level Mupirocin Resistance Mechanism in Staphylococcus aureus. **Antimicrobial**

Agents and Chemotherapy, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 1916–1920, 2012. DOI: 10.1128/AAC.05325-11.

SHOCKMAN, G. D.; BARREN, J. F. Structure, Function, and Assembly of Cell Walls of Gram-Positive Bacteria. **Annual Review of Microbiology**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 501–527, 1983. DOI: 10.1146/annurev.mi.37.100183.002441.

SIMOR, Andrew E. et al. Mupirocin-Resistant, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains in Canadian Hospitals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 51, n. 11, p. 3880–3886, 2007. DOI: 10.1128/AAC.00846-07.

SKOVGAARD, S.; LARSEN, M. H.; NIELSEN, L. N.; SKOV, R. L.; WONG, C.; WESTH, H.; INGMER, H. Recently introduced qacA/B genes in Staphylococcus epidermidis do not increase chlorhexidine MIC/MBC. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S. l.], 2013. DOI: 10.1093/jac/dkt182.

SUMPRADIT, Nithima et al. New chapter in tackling antimicrobial resistance in Thailand. **BMJ (Online)**, [S. l.], v. 358, p. 20–24, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j2423.

SZYMANEK-MAJCHRZAK, Ksenia; KOSIŃSKI, Jakub; ŻAK, Katarzyna; SUŁEK, Katarzyna; MŁYNARCZYK, Andrzej; MŁYNARCZYK, Grażyna. Prevalence of methicillin resistant and mupirocin-resistant Staphylococcus aureus strains among medical students of Medical University in Warsaw. **Przegląd epidemiologiczny**, [S. l.], v. 73, n. 1, p. 39–48, 2019. DOI: 10.32394/pe.73.05.

THOMAS, Christopher M.; HOTHERSALL, Joanne; WILLIS, Christine L.; SIMPSON, Thomas J. 9 - Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 281–289, 2010. DOI: 10.1038/nrmicro2278.

THOMAS, Christopher M.; HOTHERSALL, Joanne; WILLIS, Christine L.; SIMPSON, Thomas J. Resistance to and synthesis of the antibiotic mupirocin. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 281–289, 2010. DOI: 10.1038/nrmicro2278.

TONG, Steven Y. C.; DAVIS, Joshua S.; EICHENBERGER, Emily; HOLLAND, Thomas L.; FOWLER, Vance G. Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical Microbiology Reviews**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 603–661, 2015. DOI: 10.1128/CMR.00134-14.

TRAUTMANN, M.; STECHER, J.; HEMMER, W.; LUZ, K.; PANKNIN, H. T. Intranasal Mupirocin Prophylaxis in Elective Surgery. **Chemotherapy**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 9–16, 2008. DOI: 10.1159/000112312.

TURNER, Nicholas A.; SHARMA-KUINKEL, Batu K.; MASKARINEC, Stacey A.; EICHENBERGER, Emily M.; SHAH, Pratik P.; CARUGATI, Manuela; HOLLAND, Thomas L.; FOWLER, Vance G. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 203–218, 2019. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4.

UTSUI, Y.; YOKOTA, T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant Staphylococcus aureus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 397–403, 1985. DOI: 10.1128/AAC.28.3.397.

VACCINES EUROPE. An industry for healthy lives. Vaccines Europe paper. **The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR)**. Europa, 2016. Disponível em: <

policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2020.

VAN RIJEN, Miranda; BONTEN, Marc; WENZEL, Richard; KLUYTMANS, Jan. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD006216.pub2.

VON WINTERSDORFF, Christian J. H.; PENDERS, John; VAN NIEKERK, Julius M.; MILLS, Nathan D.; MAJUMDER, Snehal; VAN ALPHEN, Lieke B.; SAVELKOUL, Paul H. M.; WOLFFS, Petra F. G. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 7, n. FEB, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00173.

WERTHEIM, Heiman F. L.; VOS, Margreet C. Can mupirocin prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? **Critical care (London, England)**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 257–8, 2005. DOI: 10.1186/cc3720.

WILKINSON, B.J. Biology. In: **The Staphylococci in human disease**. Crossley K.B. & Aecher G.L. (eds). Churchill Livingstone. New York, USA. p.1-38, 1997.

YOONG, Pauline; TORRES, Victor J. The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host: cell lysis and beyond. **Current Opinion in Microbiology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 63–69, 2013. DOI: 10.1016/j.mib.2013.01.012.