



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tiago Alexandre Nobre Tavares

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. Pedro Fernandes e da Dra. Cláudia Mota e Monografia intitulada “Staphylococcus aureus e Infeções Sistémicas” sob a orientação do Professora Doutora Olga Cardoso referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tiago Alexandre Nobre Tavares

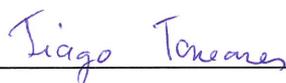
Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. Pedro Fernandes e da Dra. Cláudia Mota e
Monografia intitulada “*Staphylococcus aureus* e Infecções Sistémicas” sob a orientação do
Professora Doutora Olga Cardoso referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023

Eu, Tiago Alexandre Nobre Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018308310, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Staphylococcus aureus* e Infecções Sistémicas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2023.



(Tiago Alexandre Nobre Tavares)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus pais por me darem esta oportunidade valiosa para mostrar o meu valor.

Gostaria de agradecer aos meus professores, que me auxiliaram nesta jornada inesquecível, em especial à Professora Doutora Olga Cardoso, por me ter orientado ao longo desta árdua tarefa.

Gostaria de agradecer aos meus amigos por me terem apoiado durante todo este tempo, em especial ao Rui que considero como se fosse um irmão para mim.

Gostaria de agradecer aos meus Orientadores de estágio, ao Dr. Pedro Fernandes e à Dra. Cláudia Costa.

Gostaria à minha gata, Lili, por estar comigo nos momentos de stress e ter me aconchegado nos momentos mais difíceis.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1 - Introdução	8
2 - Análise SWOT	9
2.1 - Pontos Fortes	9
2.2 - Pontos Fracos	11
2.3 - Oportunidades	12
2.4 - Ameaças	13
3 - Casos Práticos	13
3.1 - Nariz entupido.....	13
3.2 - Mordida de cão.....	14
3.3 - Sudorese excessiva.....	14
3.4 - Tosse	14
4 - Conclusão.....	15
5 - Bibliografia	16

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1 - Introdução	18
2 - Análise “SWOT”	18
2.1 - Pontos Fortes	19
2.2 - Pontos Fracos	21
2.3 - Oportunidades	22
2.4 - Ameaças	23
3 - Conclusão.....	23
4 - Bibliografia	25

Parte III - Staphylococcus aureus e Infecções Sistêmicas

Resumo	27
Abstract	28
Abreviaturas.....	29
Introdução	30
<i>Staphylococcus aureus</i>	31
Mecanismo geral de uma infecção por <i>Staphylococcus aureus</i>	32
Virulência	32
Marcadores específicos para estirpes de <i>S. aureus</i>	34
MRSA: <i>S. aureus</i> resistentes à meticilina	35
<i>Staphylococcus aureus</i> e Infecções Sistêmicas.....	36
Epidemiologia.....	36
Bacteremia	39
Sépsis	39

Choque Séptico	43
Tratamento para Infecções sistémicas por <i>Staphylococcus aureus</i>	44
Diagnóstico	44
Terapêutica	45
Perspetivas Futuras para o tratamento de MRSA	47
Conclusão	48
Bibliografia	49

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I - Introdução

A farmácia local é o primeiro ponto de interação para as pessoas que procuram conselhos de saúde. Neste papel, o farmacêutico comunitário assume responsabilidades vitais, incluindo a avaliação e decifração de receitas médicas, a promoção da utilização correta dos medicamentos, a análise de certos indicadores bioquímicos, a realização de testes rápidos, o controlo da eficácia dos medicamentos e a revisão do regime medicamentoso do doente, entre outras tarefas essenciais.

A participação num estágio numa farmácia comunitária oferece uma oportunidade inestimável para os aspirantes a farmacêuticos e profissionais de saúde adquirirem experiência prática e uma compreensão profunda no panorama dos cuidados de saúde. Esta experiência prática permite aos estagiários colmatar a lacuna entre os conhecimentos teóricos e a sua aplicação num ambiente de cuidados de saúde dinâmico. Os estagiários podem observar e aprender com farmacêuticos experientes, melhorando as suas competências na avaliação de receitas, na prestação de aconselhamento aos doentes e na garantia de uma utilização segura e eficaz dos medicamentos. Além disso, o trabalho numa farmácia comunitária expõe os estagiários a diversas interações com os doentes/utentes, ajudando-os a desenvolver competências essenciais de comunicação e empatia, enquanto abordam vários problemas de saúde. Estes estágios promovem uma compreensão holística dos cuidados farmacêuticos, da gestão de medicamentos e do papel fundamental dos farmacêuticos na promoção da saúde pública. Esta experiência não só melhora o desenvolvimento profissional, como também proporciona uma base sólida para uma carreira de sucesso no domínio da farmácia e contribui significativamente para a qualidade geral dos serviços de saúde na comunidade.

Para pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, foi-me dada a oportunidade de realizar um estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este estágio é uma componente vital do meu percurso académico, permitindo-me aplicar os conhecimentos teóricos e práticos que acumulei ao longo destes cinco anos num contexto real e prático, proporcionando uma visão genuína do papel de um farmacêutico. Tive o privilégio de realizar este estágio na Farmácia Abreu (FA), sob a orientação do diretor técnico, Dr. Pedro Fernandes, desde início de janeiro a início de maio, em Mortágua. Esta experiência dotou-me de um conhecimento abrangente do funcionamento interno de uma farmácia, desde as tarefas funcionais e prosaicas às tarefas mais complexas, realçando a interajuda do coletivo no bom funcionamento de uma Farmácia.

No presente relatório, relato e classifico o meu período de estágio, recorrendo a uma análise SWOT, na qual narro os Pontos Fortes (*Strengths*), Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) relativos a esta experiência.

2 - Análise SWOT

A pedido da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, existe a necessidade de consolidar e resumir a experiência obtida, durante o estágio curricular, num relatório de estágio com base numa análise “SWOT”.

Uma análise SWOT é uma ferramenta de planeamento estratégico que ajuda indivíduos, empresas ou organizações a avaliar os seus pontos fortes e fracos internos, bem como as oportunidades e ameaças externas. O acrónimo "SWOT" significa *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Esta análise fornece uma visão global da situação atual, permitindo uma melhor tomada de decisões e um melhor planeamento estratégico.

2.1 - Pontos Fortes

2.1.1 - A Farmácia

A Farmácia Abreu encontra-se num sítio privilegiado - no coração de Mortágua, praticamente porta com porta com várias infraestruturas de carácter público, nomeadamente, espaços comerciais, bancos repartições públicas, câmara municipal, entre outros. Adicionalmente, Mortágua também aparenta ser uma parte do país onde a população imigrante se encontra em notoriedade. Várias foram as vezes em que necessitei de fazer uso do meu léxico polilinguístico, de entre o qual se destaca a língua inglesa, para poder comunicar eficazmente com a variedade de utentes com que diariamente era confrontado. Como tal, esta realidade forneceu-me uma experiência que me enriqueceu tecnicamente; e o uso diário de termos técnicos, a constante prática farmacêutica em contexto de farmácia comunitária, e os casos individuais e diversificados dos utentes, permitiram-me pôr em prática o conhecimento técnico que tive a oportunidade de obter ao longo destes últimos 5 anos. o que me permitiu obter uma experiência mais diversificada e conseguir pôr em prática conhecimentos mais técnicos

2.1.2 - Atendimento ao público

A disposição e o *design* bem organizados da farmácia criam um ambiente eficiente tanto para os funcionários como para os clientes. As prateleiras acessíveis e a sinalética clara facilitam a localização de medicamentos e outros produtos, melhorando a experiência geral do cliente. O espaço de trabalho amplo e o equipamento moderno facilitam as operações, permitindo-me aprender e executar tarefas com facilidade. O ambiente confortável e profissional promove interações positivas com os doentes e os colegas de equipa. Além disso, a localização conveniente da farmácia na comunidade garante um fluxo constante de clientes, proporcionando uma exposição valiosa a uma gama diversificada de casos e experiências. Em geral, o espaço físico da farmácia melhora a minha aprendizagem, aumenta a minha eficiência e contribui para a reputação da farmácia como um local de promoção da saúde na comunidade.

2.1.3 - Diversidade de Tarefas

Durante o meu estágio na farmácia, tive a oportunidade de executar uma grande variedade de tarefas. Inicialmente, comecei por dar entrada das encomendas e organizá-las nos sítios adequados. Como consequência da realização destas tarefas, tive a oportunidade de me familiarizar com os nomes e as formas farmacêuticas dos medicamentos bem como as diversas regras impostas pela autoridade regulamentar do medicamento com vista a controlar as suas validades.

Com o passar do tempo foi-me permitido realizar tarefas mais complexas, tais como, o satisfazer de receitas para lares (tarefa que me deu conhecimentos das operacionalidades do sistema eletrónico “*Sifarma*”), dar entrada de medicamentos hospitalares (ação fulcral para o meu desenvolvimento pessoal uma vez que requeria da minha parte o contacto telefónico com o utente de forma a alertar para a chegada da medicação à farmácia , que, devido a questões emocionais, inicialmente era uma tarefa complicada, mas que com a prática se tornou facilmente exequível), atender telefonemas para a farmácia, acompanhar formações em diversos produtos, testemunhar a execução de testes bioquímicos, proceder a devoluções, entre outras realidades diárias da atividade farmacêutica em farmácia comunitária.

Neste sentido, todas estas ações permitiram-me estar pronto para a realização da tarefa-mor de uma farmácia: o atendimento ao público.

2.1.4 - Aquisição de competências

No decorrer do presente estágio consegui adquirir uma gama diversificada de competências práticas que são inestimáveis para o meu crescimento profissional e pessoal.

Desde a aprendizagem dos pormenores da distribuição de medicamentos até à aquisição de conhecimentos em aconselhamento de doentes e gestão de inventário, estas competências tornaram-me um colaborador mais eficaz nas operações diárias da farmácia. No entanto, acredito que irei tirar maior partido das competências pessoais que fui obtendo: se no início do estágio tinha dificuldades em interagir com o público e a atender o telefone, por constrangimento devido a motivos pessoais, no término não tive problemas em comunicar com o público e sinto que ganhei mais à-vontade, coragem e confiança. Ao desenvolver estas competências, não só estou a melhorar as minhas próprias capacidades, mas também a ter um impacto positivo na capacidade da farmácia para prestar cuidados de saúde de primeira qualidade aos doentes e manter uma vantagem competitiva na comunidade.

2.2 - Pontos Fracos

2.2.1 - Manipulados

A incapacidade de participar em atividades de preparação farmacêutica durante o estágio representou uma fraqueza notável por várias razões. Em primeiro lugar, a experiência prática na preparação farmacêutica é essencial para que os aspirantes a farmacêuticos desenvolvam competências profissionais e adquiram uma visão prática da composição e formulação de medicamentos, que são responsabilidades fundamentais da profissão. Sem esta exposição, os estagiários perdem um aspeto crítico da sua formação, deixando-os potencialmente menos preparados para as suas futuras funções.

Em segundo lugar, a ausência de experiências de preparação farmacêutica limita a capacidade dos estagiários de desenvolver plenamente os conhecimentos teóricos aplicados na atividade farmacêutica. Esta exposição prática não só reforça os conceitos académicos, como também promove uma compreensão mais profunda dos desafios e dos meandros envolvidos na preparação de produtos farmacêuticos.

2.2.2 - Erros de *stock*

A ocorrência de erros de *stock* durante o estágio é uma fraqueza notável por várias razões. Em primeiro lugar, os erros de *stock* prejudicam a fiabilidade e a eficiência das operações farmacêuticas. A manutenção de níveis de inventário precisos e consistentes é fundamental num contexto de farmácia, uma vez que afeta diretamente os cuidados dispensados aos doentes, a gestão de inventário e a eficácia operacional global. Tais erros podem levar a potenciais interrupções na cadeia de abastecimento, a escassez de medicamentos e comprometer potencialmente a segurança dos doentes.

Por outro lado, os erros de *stock* afetam a experiência de aprendizagem, impedindo a compreensão da importância de um controlo meticuloso do inventário num contexto real. Os erros de *stock* podem fazer com que o estagiário não compreenda plenamente as consequências de imprecisões no controlo de *stocks* e perca lições valiosas sobre otimização de *stocks*.

2.3 - Oportunidades

2.3.1 - Contacto com outros profissionais

Durante o estágio na Farmácia Abreu, tive a oportunidade de contactar com todo o tipo de profissionais de saúde - médicos, delegados de informação médica, audiologistas, nutricionistas, enfermeiros, entre outros. Esta interação proporcionou-me uma exposição inestimável à colaboração interdisciplinar, permitindo compreender o “ecossistema” dos cuidados de saúde mais amplamente, promovendo um desenvolvimento profissional mais completo. O contacto com médicos, enfermeiros e outros prestadores de cuidados de saúde ampliou a minha capacidade para trocar informações vitais sobre os doentes e trabalhar em colaboração para otimizar os resultados.

Além disso, esta oportunidade permitiu-me aprender mais partindo de diversas perspetivas. Adquirir conhecimentos sobre diferentes funções de cuidados de saúde e desenvolver uma compreensão abrangente da interligação das profissões de cuidados de saúde. Estas interações promovem uma abordagem holística aos cuidados dos doentes, incentivando-me a considerar um leque mais abrangente de fatores que podem ter impacto nas decisões do tratamento e no bem-estar geral do doente/utente.

O estabelecimento de relações com outros profissionais de saúde também oferece o potencial para futuras oportunidades de *networking* e progressão na carreira. O estabelecimento de uma relação forte com colegas de várias áreas da saúde pode criar uma base para uma colaboração contínua e apoio mútuo ao longo da carreira, conduzindo a um maior crescimento profissional e à expansão de competências.

2.3.2 - Participação em formações

Estas sessões permitiram-me desenvolver os meus conhecimentos existentes, adquirir novas competências e manter-me atualizado com os últimos desenvolvimentos no domínio farmacêutico. Esta aprendizagem contínua, melhorou a minha competência e adaptabilidade.

Estas formações expuseram-me a áreas especializadas da prática farmacêutica que, de outra forma, talvez não tivesse encontrado. Posso acrescentar ainda que estas sessões de

formação fomentaram uma cultura de melhoria contínua, realçando a importância de nos mantermos atualizados num campo em constante evolução.

2.4 - Ameaças

2.4.1 - Falta de Conhecimentos

Numa farmácia comunitária é importante conhecer todo e qualquer produto. Ao longo da minha jornada pela FFUC consegui contactar com vários tipos de medicamentos no âmbito farmacológico, toxicológico, químico, celular, entre outros, o que permitiu o meu enriquecimento académico a nível teórico-prático em torno de matéria do medicamento. Porém, existem certas áreas que sinto não terem sido tão bem aprofundadas, principalmente as áreas de veterinária e ortopedia. Em relação à parte ortopédica, o plano curricular não facultava experiência e/ou formação com tais produtos, enquanto na área de veterinária penso que o foco está mal direccionado: apesar de ser interessante perceber os diferentes modelos farmacocinéticos existentes nos animais, acredito que tais conceitos são abordados em demasia, pelo que uma abordagem mais focada no plano farmacológico seria mais benéfica. Ainda falando sobre o curso, gostaria de salientar um problema em relação aos medicamentos sujeitos a receita médica: apesar de todos estes terem sido bem abordados, na maioria dos casos fazia-se sempre referência a estes pelo seu nome genérico. Ora, durante o estágio, em momentos de atendimento e disposição, os medicamentos eram sempre referidos pelo seu nome comercial, deixando-me, por vezes, desorientado. Ao longo do tempo, foi-me conseguindo habituar, ainda assim gostaria que tais nomes comerciais fossem mais vezes abordados ao longo do curso.

2.4.2 - Estagiários

Embora um grupo diversificado de estagiários possa trazer perspetivas e ideias únicas, também pode criar desafios. Com um grupo maior, existe o risco de diluir as interações com os mentores e reduzir a orientação individual, o que pode prejudicar a minha capacidade de compreender conceitos ou competências mais complexas.

3 - Casos Práticos

3.1 - Nariz entupido

Utente do sexo masculino, à partida com 30 anos vai à farmácia pedir algo para o nariz entupido, queixa-se de dor de cabeça e arrepios. Requisita uma água do mar para desentupir

o nariz. Ao ir buscar tal produto deparo-me com o facto de existir água hipertónica e isotónica. Após um momento de deliberação relembro-me que a água isotónica não tem uma ação descongestionante tão eficaz como a água hipertónica.

Analisando os sintomas descritos pelo utente e a época do ano presente chego à conclusão de que o mais provável é que o doente esteja engripado pelo que lhe recomendo tomar um *Antigrippine*[®] (Infarmed, l. P, 2023).

3.2 - Mordida de cão

Utente na casa dos 50 anos dirige-se à Farmácia à procura de algo para uma ferida. A ferida em questão trata-se de uma mordidela de cão, localizada no braço do utente. Para tratar tal ferida recomendei o uso *Bepanthen Plus*[®] (Infarmed, l. P, 2023), para aliviar a comichão e a inflamação, promovendo a cicatrização e devido a ser um antisséptico com elevado poder bactericida. Questionei no final se o cão era de algum familiar, sendo que o utente confirmou que sim. Ainda assim recomendei a ida ao médico por causa da possibilidade de o cão ter raiva. Apesar do utente se mostrar condescendente com tal informação, reforcei a necessidade de consultar um médico, informando-o da taxa de mortalidade da raiva.

3.3 - Sudorese excessiva

Uma senhora na casa dos 60 vem à farmácia levantar uma receita. No meio do atendimento esta refere que a filha suava muito e perguntou-me se tinha algo para isso. Eu respondo que sim e após inquirir os meus colegas de trabalho, lhes referem que existe um fármaco, em formato de pó que é utilizado para a situação. Ao apresentar tal solução à utente esta diz que preferia algo diferente e mais prático. Nesse momento, lembro-me de ter dado receção a uns roll-ons da *Nivea*[®], antitranspirantes. Ao recomendar tal solução à utente esta aceita-a e refere que o facto de ser em formato Roll-on é mais conveniente para a filha.

3.4 - Tosse

Uma senhora na casa dos 40 anos dirigiu-se à farmácia e pediu um xarope para a tosse. Ao questionar que tipo de tosse é ela refere que é produtiva e ainda que é para o seu filho, referindo que tal tem 10 anos. Ainda pergunto à senhora se o filho é diabético, para perceber se devo dar algo com ou sem açúcar, pelo que ela responde que não. Assim aconselhei *Bissolvon*[®] (Infarmed, l. P, 2023) e a ingestão de muita água.

4 - Conclusão

A minha experiência como estagiário na Farmácia Abreu forneceu-me informações valiosas. Ao longo do meu tempo aqui, tive o privilégio de ganhar experiência no domínio farmacêutico e apraz-me constatar que os aspetos positivos superaram de longe quaisquer obstáculos que possam ter surgido.

Sem dúvida, os pontos fortes deste estágio residem na equipa, com quem tive o prazer de trabalhar. A orientação e mentoria do Dr. Pedro Fernandes não só facilitou a minha aprendizagem, como também me fez sentir como parte integrante da equipa da farmácia. Este ambiente criou uma atmosfera propícia para melhorar as minhas competências, adquirir conhecimentos práticos e observar as operações quotidianas de uma farmácia comunitária.

Embora tenham existido alguns pontos fracos, estes foram ofuscados pelas experiências de aprendizagem inestimáveis e pelos esforços pró-ativos da equipa para resolver quaisquer desafios que surgissem. Além disso, estes desafios proporcionaram oportunidades de crescimento e desenvolvimento pessoal, permitindo-me aperfeiçoar as minhas capacidades de gestão do tempo e de adaptação num contexto real.

Em suma, a minha experiência de estágio na farmácia comunitária foi extremamente positiva. Tive a sorte de trabalhar com uma equipa dedicada, contribuir para um trabalho significativo e desenvolver um profundo apreço pelo papel fundamental que as farmácias comunitárias desempenham nos cuidados de saúde. Os pontos fortes e as oportunidades que encontrei solidificaram a minha paixão por esta área, enquanto os desafios me proporcionaram conhecimentos e competências valiosas que, sem dúvida, irão beneficiar os meus projetos futuros. Esta experiência foi verdadeiramente transformadora e estou genuinamente entusiasmado por continuar a minha viagem na indústria farmacêutica com um novo sentido de objetivo e entusiasmo.

5 - Bibliografia

Ministério de Saúde – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P. –

Normas técnicas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 1ª Versão. [Acedido a 24/04/2023]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt>

Ordem Dos Farmacêuticos - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos [Acedido a 24/04/2023]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/regulamentos/codigo_deontologicoda-ordem-dos-farmaceuticos

Ministério de Saúde – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P.; Diário da

República, Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio de 2012; [Acedido a 29/04/2023]. Disponível na Internet: <https://files.dre.pt/Is/2012/05/09201/0000200007.pdf>

Ministério de Saúde – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P.; Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril; [Acedido a 29/04/2023]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf

Ministério de Saúde – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P.; Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto; [Acedido a 29/04/2023]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/003_Lei_14_2000_2ALT.pdf

Ministério de Saúde – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P.; Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro; [Acedido a 29/04/2023]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076326/115-A_DL_189_2008_5AltA.pdf

Ministério de Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, Diário da República; [Acedido a 30/04/2023]. Disponível na Internet: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>

Infarmed, I. P. Resumo das características do medicamento - Antigrippine Trieffect®. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Infarmed, I. P. Resumo das características do medicamento - Bepanthen Plus®, <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Infarmed, I. P. Resumo das características do medicamento - Bissolvon®, Aprovado em 26/02/2016 pelo Infarmed - <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/8254920.pdf>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

I - Introdução

Para completar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, na Faculdade de Coimbra, é necessário completar um estágio curricular. Apesar do estágio curricular em Farmácia Comunitária ser obrigatório, o aluno pode propor a realização de um estágio em outra área do medicamento.

A indústria farmacêutica é um sector vasto e essencial que engloba o desenvolvimento, a produção e a comercialização de fármacos. O seu principal objetivo é a investigação, criação e distribuição de produtos farmacêuticos para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e condições médicas em seres humanos e, por vezes, em animais.

Embarcar numa carreira na indústria farmacêutica pode ser uma viagem estimulante, cheia de oportunidades de crescimento pessoal e profissional. Os aspirantes a farmacêuticos descobrem, frequentemente, que garantir um estágio neste sector dinâmico pode ser uma experiência transformadora, oferecendo uma série de benefícios inestimáveis. Desde a aquisição de conhecimentos práticos específicos do sector até à promoção de competências essenciais, um estágio numa empresa farmacêutica abre as portas a um conjunto de possibilidades que podem moldar um percurso profissional bem-sucedido e gratificante.

Esta oportunidade foi-me garantida através de um estágio no Laboratório do Controlo de Qualidade, nos Laboratórios Basi S.A, sediados em Mortágua, desde 02 de maio até 28 de julho, orientado pela Dra. Cláudia Mota.

2 - Análise “SWOT”

A pedido da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, existe a necessidade de consolidar e resumir a experiência obtida, durante o estágio curricular, num relatório de estágio com base numa análise “SWOT”.

Uma análise SWOT é uma ferramenta de planeamento estratégico que ajuda indivíduos, empresas ou organizações a avaliar os seus pontos fortes e fracos internos, bem como as oportunidades e ameaças externas. O acrónimo "SWOT" significa *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Esta análise fornece uma visão global da situação atual, permitindo uma melhor tomada de decisões e um melhor planeamento estratégico.

2.1 - Pontos Fortes

2.1.1 - Estágio numa empresa de prestígio

No momento da decisão relativa à entidade onde iria realizar o estágio, optei pela área que mais me atraía, sobretudo dada a componente prática que lhe é associada: a Indústria Farmacêutica. Assim, de acordo com a listagem fornecida pela Faculdade de Farmácia, tive a oportunidade de ingressar nos Laboratórios Basi S.A., em Mortágua, também influenciado por opiniões positivas e pela curta distância que separa os Laboratórios Basi à minha residência.

Os Laboratórios Basi são reconhecidos como uma empresa de referência no seu sector de atividade, com uma história de mais de 50 anos, erigida sobre uma enorme diversidade de acontecimentos, experiências e aprendizagens, preocupando-se em consolidar uma imagem que reflita os seus principais valores (Laboratórios Basi, 2023).

Empresa com génese em 1956, esta foi adquirida em 2007 pela FHC Farmacêutica, momento a partir do qual sofreu um conjunto relevantíssimo de investimentos. Em 2012, a construção do Laboratório de Controlo de Qualidade e de uma nova unidade fabril dedicada ao desenvolvimento e fabrico de formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, incluindo soluções e suspensões orais, xaropes, produtos para aplicação cutânea, cremes, geles, pomadas e supositórios, permitiu aos Laboratórios Basi afirmar-se como um “gigante” no mercado nacional e internacional (Laboratórios Basi, 2023).

Ao longo dos anos, os Laboratórios Basi dedicaram-se não só à contínua inovação e evolução tecnológica, sendo que o mais recente caso remonta a um investimento na casa dos 40.000.000€ na Unidade de Injetáveis de pequeno e grande volume, a qual se tornou um verdadeiro exemplo da aplicação dos conceitos de *SMART FACTORY 4.0* nas vertentes de automação, robótica e conectividade, cujos os equipamentos e sistemas se encontram dotados de tecnologia *State-of-the-art*, os quais permitem alcançar níveis de eficiência muito elevados com o mínimo de impacto ambiental associado, como também se tem dedicado à vertente de Investigação & Desenvolvimento, através do alargamento de múltiplas parcerias com outras empresas de investigação e desenvolvimento, centros de I&D e Universidades em várias áreas científicas, sendo que o mais recente exemplo disso foi a parceria estabelecida entre os Laboratórios Basi, a TargTex e a Innov.Bio.Tech, com o objetivo de criar novos medicamentos e terapias para oncologia e imunoterapia (FHC Farmacêutica, 2023).

2.1.2 - Instalações Industriais

A unidade industrial dos Laboratórios Basi S.A. compreende as áreas de Produção, Controlo de Qualidade, Garantia da Qualidade, Direção Técnica e Logística.

Dentro das suas instalações são desenvolvidas e fabricadas soluções e suspensões orais, xaropes e produtos para aplicação cutânea, bem como formas semissólidas. Adicionalmente, o acondicionamento secundário de outras formas farmacêuticas é efetuado através de parcerias nacionais que permitem o fabrico em *outsourcing* de comprimidos e injetáveis de pequeno volume. A produção de produtos cosméticos, dispositivos médicos e suplementos alimentares está devidamente autorizada pelas autoridades competentes.

Para que tudo esteja em plenas condições, existem inúmeros parâmetros que são analisados continuamente, de modo a garantir a qualidade e a segurança do produto acabado. Exemplos disso são as diferentes pressões de ar existentes dentro da empresa, de forma a impedir contaminações, sobretudo nos laboratórios de controlo de qualidade e produção; a monitorização dos níveis de humidade e temperatura; o tratamento dos resíduos resultantes das atividades de produção e controlo.

Com o objetivo de evitar ao máximo contaminações cruzadas e falhas de segurança, a livre circulação pela empresa é limitada pela necessidade de dados biométricos, existindo limitações entre os colaboradores, sendo o fluxo de pessoas e materiais devidamente descrito nos documentos oficiais dos Laboratórios Basi. Este aspeto inclui o tipo de vestuário a utilizar, cuidados de higiene que devem ser mantidos e outros pontos críticos relativos aos percursos e trajetos dentro das instalações.

2.1.3 - Processo de integração

Os primeiros dias de estágio foram marcados por formações e apresentações. Graças aos esforços do pessoal designado para a realização das formações, antes mesmo de entrar nos Laboratórios Basi, e mais especificamente no departamento de Controlo de Qualidade, já sentia uma certa familiaridade com tudo o que me foi passando pelos olhos. Os processos, os departamentos, as regras e as condutas impostas não me eram estranhas, e posso dizer com confiança que era como se já lá estivesse a trabalhar há anos.

O processo de integração gradual na empresa foi muito benéfico. Durante este período, adquiri conhecimentos significativos e ferramentas fundamentais que se poderão revelar essenciais em projetos futuros. Para além disso, o facto de estar inserido na Indústria Farmacêutica proporcionou-me uma visão global, especialmente na área da saúde, permitindo-me observar e compreender as várias etapas associadas à mesma. De uma forma geral, esta experiência foi extremamente positiva e dotou-me de conhecimentos e competências valiosas que podem contribuir para os meus futuros empreendimentos no sector.

2.1.4 -A dinâmica interpessoal

O estágio proporcionou um ótimo ambiente, sendo de destacar o apoio e a disponibilidade de todos os colaboradores com quem interagi. Apercebi-me da importância de manter um ambiente de trabalho positivo, entusiasta e dinâmico, pois pode conduzir ao sucesso do negócio e ao aumento da rentabilidade dos processos estabelecidos. No entanto, também compreendi que a obtenção de um tal ambiente requer a participação ativa de todos os envolvidos.

Consequentemente, fiz um esforço consciente para estar prontamente disponível para as várias tarefas que me foram atribuídas. Abordei estas tarefas com um elevado nível de profissionalismo, positivismo e bom humor, tendo também consciência das minhas limitações práticas. Ao fazê-lo, pretendi contribuir para uma atmosfera globalmente positiva e garantir que desempenhava um papel na promoção de um local de trabalho produtivo e agradável para mim e para os meus colegas.

2.1.5 - Possibilidade de trabalhar ao meu ritmo

Ter a liberdade de definir e gerir o meu próprio ritmo de trabalho permitiu-me uma maior flexibilidade e adaptabilidade na forma de como abordava e concluía as tarefas. Esta autonomia capacitou-me a otimizar os meus níveis de produtividade e a capitalizar os períodos de desempenho, originando resultados de maior qualidade e maior eficiência. Além disso, trabalhar ao meu próprio ritmo deixou-me com um sentido de responsabilidade pessoal e reduziu a probabilidade de sofrer burnout.

Esta possibilidade cria uma vantagem única, uma vez que facilita um ambiente de trabalho mais harmonioso e autónomo, contribuindo, em última análise, para uma maior satisfação profissional e bem-estar geral.

2.2 - Pontos Fracos

2.2.1 - Planificação do estágio

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar um vasto número de atividades. Apesar de ser grato a todos por esta experiência variada, o meu trabalho não era propriamente fixo, pelo que dependia bastante da quantidade de trabalho que existia no dia correspondente. Ora algumas vezes tinha uma enorme carga de trabalho, outras vezes não tinha muito para fazer. Gostaria de ter tido um papel mais fixo e mais esclarecido durante o meu estágio.

2.2.2 - Período de adaptação

Os primeiros dias de estágio nos Laboratórios Basi colocaram inúmeros desafios que exigiram resiliência e capacidade de adaptação. O processo de adaptação ao horário de trabalho, à assunção de responsabilidades crescentes e à procura de excelência face às exigências adicionais foram árduos. No entanto, também serviu como uma oportunidade inestimável de crescimento pessoal e profissional. À medida que o estágio continuava a decorrer com estes desafios fui ganhando experiências e competências valiosas que servirão como bases sólidas para uma carreira de sucesso. Aceitar os desafios de frente e aprender com cada obstáculo permitiu-me melhorar continuamente e desenvolver uma ética de trabalho sólida, essencial para o sucesso a longo prazo no mundo profissional.

2.3 - Oportunidades

2.3.1 - Aplicar a experiência adquirida no futuro

O estágio nos Laboratórios Basi e a valiosa orientação recebida pelos excelentes profissionais da empresa, foram os benefícios mais significativos que serão recordados deste estágio curricular. A oportunidade de aplicar os meus conhecimentos e valores adquiridos é aliciante e gratificante. Estou confiante de que este período foi bem aproveitado, que apesar de curto, contribuirá positivamente para a minha integração profissional, não só na Indústria Farmacêutica, mas também em várias outras vertentes na área do medicamento.

2.3.2 - Formação adicional

A política da empresa segue na constante melhoria dos serviços prestados, de forma a continuar a fabricar produtos da melhor qualidade e segurança possível. Esta política apenas é conseguida se a visão dos colaboradores for a mesma, pelo que estes devem ser sujeitos a formações periódicas de forma a conseguirem executar as suas tarefas com a qualidade esperada. Devido ao facto de estar num ambiente sensível, onde é necessário um cuidado extremo, pude ter acesso a inúmeros documentos de formações para as mais diversas tarefas, nomeadamente o equipamento usado, os métodos de análise, as formas de como reportar os resultados, até à forma como se deve proceder para a limpeza do material.

Para além das formações iniciais, tive a oportunidade de desenvolver as minhas capacidades informáticas. Acredito que tal possibilidade me será benéfica no futuro, dado ao facto de que o mundo, e consequentemente neste caso particular a indústria farmacêutica está cada vez mais otimizada e evoluída tecnologicamente.

2.4 - Ameaças

2.4.1 - A presença de farmacêuticos no sector

Com base nas minhas observações e perspetivas iniciais, fiquei surpreendido ao constatar que a percentagem de farmacêuticos na indústria farmacêutica, especificamente no Laboratório do Controlo de Qualidade, era inesperadamente baixa. Embora os farmacêuticos continuem a desempenhar um papel crucial para garantir o profissionalismo e a qualidade do trabalho realizado, partilham agora o sector com outras profissões de grande importância. Senti falta da companhia e supervisão de um farmacêutico durante o meu estágio, tendo por vez ponderado a minha decisão inicial.

3 - Conclusão

Analisando o período decorrido, durante o qual decorreu o meu estágio curricular na Indústria Farmacêutica, devo agradecer a valiosa oportunidade concedida pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e, sobretudo, ao departamento de Controlo de Qualidade dos Laboratórios Basi, que mostrou a sua maior disponibilidade e receptividade na partilha de conhecimentos fundamentais à minha formação profissional.

A minha entrada numa Indústria Farmacêutica com uma reputação notável e um crescimento significativo, tanto a nível nacional como internacional, foi inicialmente uma experiência desafiante, embora mais curta do que eu teria desejado. Durante este tempo, apercebi-me das rotinas de trabalho exigentes, das responsabilidades acrescidas e da necessidade de aprendizagem contínua. Estes desafios levaram-me a desenvolver novas competências que, sem dúvida, se revelarão cruciais para enfrentar futuras iniciativas no mercado de trabalho.

Para além disso, a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permitiu-me compreender a verdadeira versatilidade das funções da profissão; Farmacêutico. Destaco também, a elevada qualidade da educação e do ensino que recebi ao longo do meu percurso académico de cinco anos. Esta combinação de experiência prática e conhecimentos teóricos tem sido inestimável para moldar a minha compreensão da indústria farmacêutica e a minha preparação para futuras oportunidades de carreira.

De um modo geral, posso afirmar com confiança que foi uma experiência verdadeiramente enriquecedora e gratificante. A oportunidade de trabalhar num ambiente tão

dinâmico e inovador permitiu-me adquirir conhecimentos práticos sobre o funcionamento da indústria. A colaboração com profissionais de grande competência foi inestimável para moldar a minha compreensão do sector farmacêutico. A exposição a desafios do mundo real e a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante os meus estudos proporcionaram-me um profundo sentimento de satisfação.

Estou profundamente grato pela oportunidade e entusiasmado com o potencial impacto que poderei ter, no futuro, neste sector.

4 - Bibliografia

LABORATÓRIOS BASI – Indústria Farmacêutica, S.A. 2023 [Acedido a 05-08-2023].

Disponível na Internet: <http://www.basi.pt/>.

FHC FARMACÊUTICA, S.A. 2023 [Acedido a 05-08-2023]. Disponível na Internet:

<http://www.fhc.pt/>.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS: **Indústria Farmacêutica**. 2023 [Acedido a 05-08-2023].

Disponível na Internet: [mhttps://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/áreas-profissionais/industria-farmaceutica/](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/áreas-profissionais/industria-farmaceutica/)

Parte III

**Monografia - “*Staphylococcus aureus* e Infecções
Sistémicas”**

Resumo

Staphylococcus aureus é uma bactéria comensal que se encontra no microbiota humano, pertencente à família *Staphylococcaceae*. Esta bactéria de Gram positivo, em formato de esferas (cocos) é reconhecida como uma espécie virulenta e com importância clínica. Está associada a uma vasta gama de infecções, incluindo infecções localizadas e sistêmicas. Embora a bacteremia por *S. aureus* seja na maior parte das vezes assintomática, em certos casos, pode desencadear uma resposta imunitária exacerbada, conduzindo a resultados graves, como a sépsis, que pode ser fatal. Para combater a patogenicidade de *S. aureus*, foram desenvolvidas várias estratégias para controlar e eliminar a bactéria no corpo humano. No entanto, o uso indiscriminado e inadequado de antibióticos tem desempenhado um papel significativo no aparecimento e disseminação de estirpes resistentes aos antibióticos. *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) representa um subconjunto de estirpes *S. aureus* que adquiriram resistência a múltiplos antibióticos, em particular à classe dos β -lactâmicos, incluindo a meticilina. O desenvolvimento de resistência em *S. aureus*, incluindo as estirpes de MRSA, é uma consequência de mutações genéticas e da aquisição de elementos genéticos móveis portadores de determinantes de resistência. A capacidade de *S. aureus*, e por consequente de MRSA, causar uma vasta gama de infecções e apresentar resistência a múltiplos antibióticos constitui um desafio significativo em contextos clínicos. A gestão e o controlo destas infecções requerem uma abordagem multifacetada, incluindo uma gestão de antimicrobianos adequada, medidas de prevenção e controlo de infecções e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visem fatores de virulência específicos ou mecanismos de resistência.

Palavras-Chave: *Staphylococcus aureus*; Bacteremia; Sépsis; Infecção ; MRSA.

Abstract

Staphylococcus aureus is a commensal bacterium found in the human microbiota, belonging to the *Staphylococcaceae* family. This Gram-positive, sphere-shaped bacterium (cocci) is recognised as a virulent species of clinical importance. It is associated with a wide range of infections, including localised and systemic infections. Although *S. aureus* bacteraemia is mostly asymptomatic, in certain cases it can trigger an exacerbated immune response, leading to serious outcomes such as sepsis, which can be fatal. To combat the pathogenicity of *S. aureus*, various strategies have been developed to control and eliminate the bacterium in the human body. However, the indiscriminate and inappropriate use of antibiotics has played a significant role in the emergence and spread of antibiotic-resistant strains. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) represents a subset of *S. aureus* strains that have acquired resistance to multiple antibiotics, particularly the β -lactam class, including methicillin. These mechanisms allow bacteria to circumvent the inhibitory effects of antibiotics, rendering conventional treatment options ineffective. The ability of *S. aureus*, and consequently MRSA, to cause a wide range of infections and show resistance to multiple antibiotics is a significant challenge in clinical settings. The management and control of these infections requires a multifaceted approach, including appropriate antimicrobial stewardship, infection prevention and control measures and the development of new therapeutic strategies that target specific virulence factors or resistance mechanisms.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Bacteraemia; Sepsis; Infection; MRSA.

Abreviaturas

CA-MRSA - MRSA associado à comunidade

CID - coagulação intravascular disseminada

HA-MRSA - MRSA associado aos cuidados de saúde

LA-MRSA - MRSA associado ao gado

MRSA - *S. aureus* metilino-resistente

MSSA - *S. aureus* sensível à metilina

PFTs - toxinas formadoras de poros

PMNs - leucócitos polimorfonucleares

PSMs - modulinas solúveis em fenol

PVL - Leucocidina de Panton-Valentine

SAgs - Superantigénios

Sccmec - cassete cromossómico estafilocócico *mec*

TAFI - inibidor de fibrinólise ativável por trombina

TF – Fator Tecidual

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

vWf - Fator de von Willebrand

Introdução

Staphylococcus aureus é, de facto, uma ameaça microbiológica significativa para a humanidade. Este ocupa uma posição de destaque como um dos microrganismos mais isolados nos Estados Unidos. O que distingue *S. aureus* das outras bactérias é a sua notável capacidade de se adaptar às medidas desenvolvidas pelos seres humanos, em particular aos antibióticos. Esta bactéria é uma das causas mais comuns de bacteremia e endocardite infecciosa (Sapkota et al., 2019).

No seu cerne, uma infeção sistémica ou infeção generalizada caracteriza-se por uma série de manifestações, em resposta a uma infeção, que afeta os órgãos (Hotchkiss et al., 2016). A melhor forma de perceber bem o que é uma infeção sistémica é dividi-la em 3 partes: bacteremia, sépsis e choque séptico. Uma bacteremia, no seu sentido mais estrito, refere-se à existência de bactérias viáveis no sangue. A bacteremia assintomática pode decorrer de atividades diárias normais, como o escovar dos dentes ou após pequenos procedimentos médicos (Hotchkiss et al., 2016). Quando o sistema imunitário falha ou é capaz de lidar com a infeção, a bacteremia pode levar a uma sépsis. A sépsis é uma resposta imunológica extrema a uma infeção, que pode levar à falência dos órgãos e até à morte (Hotchkiss et al., 2016). Em última instância, caso haja uma queda acentuada da pressão arterial, por conseguinte, haverá uma diminuição do fornecimento de sangue aos órgãos. Tal ocorrência da sépsis é denominada por choque séptico (Hotchkiss et al., 2016).

O estudo do aparecimento e desenrolar de uma infeção sistémica, provocada por *Staphylococcus aureus*, traz à tona os diversos mecanismos que *S. aureus* usa para se propagar, para contornar a ação do sistema imunitário, para se agregar aos tecidos adjacentes e para causar toxicidade a estes.

Outrora, *S. aureus* era vulnerável a todos os tipos de antibiótico, mas o uso desadequado de antibióticos permitiu que estas bactérias desenvolvessem resistências. Durante anos, os antibióticos foram prescritos para constipações, gripes e outras infeções virais que não respondem a estes medicamentos e mesmo quando os antibióticos eram usados de forma adequada, estes eram por vezes administrados em quantidades sub-inibitórias. *S. aureus* que possuem tal resistência são denominados por MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019).

Esta revisão explora o envolvimento do *Staphylococcus aureus* no desencadear de infeções sistémicas e examinar as abordagens utilizadas para o seu tratamento.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus são bactérias de Gram positivo que podem crescer tanto em ambientes aeróbios como anaeróbios, entre temperaturas dos 18°C aos 40°C, imóveis, catalase-positiva, coagulase-positiva, sensíveis à novobiocina, pequenas e em forma de esfera, que ao microscópio aparecem em pares, cadeias curtas ou agrupadas em cachos. Esta bactéria é versátil sendo capaz de causar, por exemplo: intoxicações alimentares (o agente etiológico mais ligado a este tipo de doença), síndrome de choque tóxico, infecções respiratórias, infecções cutâneas, infecções pós-operatórias, endocardite, osteomielite, infecções da corrente sanguínea, infecções nosocomiais (Bad Bug Book Handbook of Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins, 2017).

O principal local de colonização por *S. aureus* é o nariz, embora tal colonização possa ocorrer em outros locais, como na garganta e no períneo (C. M. Liu *et al.*, 2015).

Em termos de biocarga, esta é maior entre os recém-nascidos (até aos 70%), mas vai diminuindo ao longo da infância. Tem-se teorizado que isto pode dever-se à competição pneumocócica ou devido à interferência de outras bactérias presentes na nasofaringe na infância (Lebon *et al.*, 2008). Os organismos da microbiota nasal competem entre si de várias formas (C. M. Liu *et al.*, 2015). Por exemplo, competem pelos locais de adesão e pelos nutrientes (Krismer *et al.*, 2017), competem por antibiose, ou seja, certas estirpes podem produzir moléculas antimicrobianas que inibem os seus concorrentes (Zipperer *et al.*, 2016) e por fim competem também pela indução das defesas do corpo (Krismer *et al.*, 2017), permitindo a produção de proteínas antimicrobianas que são mais mortais para os seus competidores do que para si próprias. Existe ainda um outro pico durante a adolescência, mas este diminui ao longo da transição para a idade adulta (Lebon *et al.*, 2008).

A probabilidade de contaminação também pode variar devido a fatores internos e externos sendo que pacientes com diabetes *mellitus* tipo I, idosos, utilizadores de drogas intravenosas, pacientes em hemodiálise, pacientes sujeitos a procedimentos cirúrgicos, SIDA e pessoas com algum tipo de defeito leucocitárias estão mais propensas à contaminação (C. M. Liu *et al.*, 2015).

Já na Europa, uma pesquisa realizada em unidades de cuidados intensivos de 33 países e coordenada pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças, revelou que *Staphylococcus aureus* é o 2º microrganismo mais isolado, logo a seguir à *Escherichia coli*, sendo que continua a ser a causa primária de infecções em locais cirúrgicos e meios hospitalares, enquanto a taxa de MRSA varia de acordo com o país. Dados recolhidos pela Rede Europeia de Vigilância da Resistência a Antibióticos (EARS-Net) demonstraram claras diferenças entre

países, em relação à taxa de bacteremia causadas por MRSA, existindo uma tendência distinta entre o Norte e o Sul (European Centre for Disease Prevention and Control., 2012).

Mecanismo geral de uma infecção por *Staphylococcus aureus*

As infecções por *S. aureus*, no geral, são iniciadas por transferência bacteriana (através do contacto das mãos) do reservatório principal no nariz para micro lesões abertas e feridas na pele (Foster *et al.*, 2014). As proteínas de superfície de *S. aureus* ligam-se às proteínas da matriz extracelular e permitem que as bactérias se fixem e se multipliquem nos tecidos feridos (Foster *et al.*, 2014). A capacidade de *S. aureus* para aderir e formar biofilmes em superfícies artificiais de plástico ou em superfícies metálicas torna *S. aureus* uma causa frequente de infecções associadas a cateteres, substituições de articulações e ventiladores (Foster *et al.*, 2014). O influxo de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) é mediado por *S. aureus*, o que origina a inflamação do local (Foster *et al.*, 2014).

As bactérias fagocitadas pelos PMNs podem sobreviver não só contrariando os mecanismos de morte dos PMNs, mas também são capazes de destruir as PMNs com a ajuda de toxinas citolíticas. A inflamação maciça provocada pelos PMNs ativados, ou necróticos, é ainda aumentada pelas toxinas superantigénicas de *S. aureus*, que ativam uma grande percentagem de células T de forma inespecífica, provocando uma hiper-inflamação sistémica designada por "tempestade de citocinas " (Foster *et al.*, 2014).

Os abscessos podem depois ser rompidos, libertando pus e bactérias vivas, quer para a superfície da pele, promovendo a transmissão dos agentes patogénicos, quer para a corrente sanguínea, causando a bacteremia (Foster *et al.*, 2014).

Virulência

A vasta gama de infecções causadas por *S. aureus* está relacionada com uma série de fatores de virulência que lhe permitem aderir à superfície, evitar o sistema imunitário, e causar efeitos tóxicos para o hospedeiro.

A ligação de *S. aureus* à superfície da célula-alvo, iniciando o processo de colonização é mediada por várias adesinas. Uma das principais classes de adesinas compreende as proteínas ancoradas à parede celular (proteínas CWA), que se ligam a componentes do plasma ou da matriz extracelular e são designados, de forma coletiva, por componentes da superfície da bactéria que reconhecem moléculas de matriz adesiva (MSCRAMMs) (Torres *et al.*, 2010).

Quase todas as estirpes de *S. aureus* segregam um grupo de exoproteínas, tais como exotoxinas e enzimas, incluindo nucleases, proteases, lipases, hialuronidase e colagenase. A

principal função destas proteínas é converter o tecido do hospedeiro em nutrientes necessários para o crescimento bacteriano. *S. aureus* produz exotoxinas que possuem atividade citolítica. As toxinas citolíticas formam poros na membrana plasmática e causam a fuga do conteúdo celular e subsequente lise. Dentro das toxinas citolíticas existem a α -hemolisina, β -hemolisina, γ -hemolisina, leucocidinas e a leucocidina de Panton-Valentine (PVL). A PVL apresenta uma elevada afinidade para os leucócitos, enquanto outras toxinas bicomponentes, as hemolisinas e a leucocidina, são citotóxicas para os eritrócitos e leucócitos, respetivamente. Para além destas, *S. aureus* produz um grupo adicional de exotoxinas: a toxina I da síndrome de choque tóxico (TSST-I), as enterotoxinas estafilocócicas e as toxinas exfoliativas (EtA e EtB). A TSST-I e as enterotoxinas fazem parte do grupo dos superantigénios (SAGs), toxinas capazes de estimular a proliferação de linfócitos T (Torres *et al.*, 2010).

S. aureus tem também outras proteínas específicas que podem ter um impacto profundo no sistema imunitário. Exemplos deste tipo de proteínas são o inibidor do complemento estafilocócico (SCIN), a proteína inibidora da quimiotaxia de *S. aureus* (CHIPS), a estafiloquinase (SAK), a proteína extracelular de ligação ao fibrinogénio (Efb), a proteína de adesão extracelular (Eap) e a proteína inibidora do recetor de péptido de formilo-like-I (FLIPr) (Torres *et al.*, 2010).

Na sépsis, as leucocidinas como o PVL e a proteína estafilocócica A (SpA) interferem com o sistema imunitário do hospedeiro. A ação da CHIPS inibe a via do complemento do hospedeiro e a coagulase (CoA), pode ligar-se ao fator de von Willebrand (vWf), facilitando a formação de agregados estafilocócicos. Por fim a fibronectina A e B facilita a ligação de *S. aureus* ao endotélio, enquanto que a hemolisina- α danifica este (Powers & Wardenburg, 2014).

A patogenicidade de *S. aureus* é um processo complexo que envolve um conjunto diversificado de componentes celulares que são expressos de forma coordenada durante as diferentes fases da infeção (Torres *et al.*, 2010).

A expressão coordenada de diversos fatores de virulência em resposta a sinais ambientais durante as infeções sugere a existência de reguladores globais em que um único determinante regulador controla a expressão de muitos genes alvo não ligados. Estes reguladores ajudam as bactérias a adaptarem-se a um ambiente hostil, produzindo fatores que permitem que as bactérias sobrevivam e causem a infeção no momento apropriado. (Oogai *et al.*, 2011).

O sistema regulador do gene acessório (Agr) é um sistema regulador crucial encontrado em *S. aureus*. O sistema Agr é um regulador global da expressão genética em *S. aureus* e desempenha um papel central no controlo da expressão de vários factores de virulência, bem como de outros processos celulares importantes (Torres *et al.*, 2010).

Marcadores específicos para estirpes de *S. aureus*

Embora a identificação de fatores de virulência tenha sido importante no estudo das infecções por *S. aureus* a virulência é uma interação complexa entre o agente patogênico e o hospedeiro (Recker *et al.*, 2017). No caso de *S. aureus*, este facto é demonstrado pelos diferentes fatores de virulência responsáveis pela mortalidade causada por estirpes de *S. aureus* diferentes (Recker *et al.*, 2017). Um estudo concluiu que o gene responsável pela produção da cápsula era o único fator significativo relacionado com a virulência em ambos os complexos clonais (Recker *et al.*, 2017), sendo a cápsula um fator de virulência estabelecido na sépsis por *S. aureus*. No entanto, o clone de *S. aureus* mais comum na América do Norte é a linhagem USA300, estripe que não produz cápsula (Boyle-Vavra *et al.*, 2015), o que demonstra que as características de virulência comuns podem ser dependentes da estirpe ou limitadas a determinadas localizações geográficas. Do mesmo modo, embora se tenha demonstrado que os fatores de virulência segregados (hemolisina- α , coagulases estafilocócicas) e as proteínas de superfície que eliminam o ferro são determinantes importantes nas infecções experimentais da corrente sanguínea, estas não desempenham um papel na sépsis em hospedeiros imunocomprometidos, onde a fixação das proteínas de superfície à parede celular foi definida como um fator de virulência essencial (Rauch *et al.*, 2014).

Um exemplo interessante de mecanismos de virulência dependentes do hospedeiro e da estirpe são os isolados de *S. aureus* do complexo clonal CC30. Como não têm toxinas segregadas e têm uma virulência mais reduzida em modelos de ratos e invertebrados, estes são considerados como "menos virulentos" (Recker *et al.*, 2017). Por outro lado, estes também estão associados a bacteremia complicada em seres humanos (Recker *et al.*, 2017) e parecem ser virulentos em coelhos (King *et al.*, 2016). Este facto é consistente com o estudo supramencionado sobre preditores de mortalidade na septicemia, em que os níveis de toxinas citotóxicas segregadas não se correlacionaram com o resultado da septicemia por CC30 (Recker *et al.*, 2017). No conjunto, as estirpes CC30 parecem empregar mecanismos de virulência que são distintos dos mecanismos baseados em toxinas observados em modelos de infecção de ratos, causando mortalidade não através de danos agressivos no hospedeiro, mas através da capacidade de persistência. Isto demonstra que diferentes conjuntos de fatores de virulência podem causar doença através de mecanismos distintos, nem sempre aparentes nos modelos de infecção experimental. Este facto realça os recentes apelos a uma abordagem de "medicina personalizada" ao tratamento da sépsis (Angus & van der Poll, 2013).

MRSA: *S. aureus* resistentes à meticilina

S. aureus resistente à meticilina (MRSA) foi descrito pela primeira vez em Inglaterra, no ano de 1961 (ERIKSEN & ERICHSEN, 1964), pouco depois da meticilina ter sido introduzida na prática clínica. A meticilina foi muito utilizada no passado; no entanto, devido à sua toxicidade, esta foi substituída por penicilinas semelhantes e mais estáveis, como a oxacilina, a flucloxacilina e a dicloxacilina (Grayson *et al.*, 2017). Ainda assim, o termo *S. aureus* resistentes à meticilina continua a ser utilizado. Na década que se seguiu à sua descrição inicial, MRSA foi responsável por surtos hospitalares (MRSA associado aos cuidados de saúde (HA-MRSA)) em muitas partes do mundo (Liu *et al.*, 2011). Uma mudança substancial na epidemiologia de MRSA foi observada quando este foi detetado em indivíduos que não tiveram contacto prévio com os cuidados de saúde (referida como MRSA associado à comunidade (CA-MRSA)) (Liu *et al.*, 2011). Desde meados dos anos 2000, esta também, tem sido associada à exposição em animais (MRSA associado ao gado (LA-MRSA))(Liu *et al.*, 2011).

Embora MRSA tenha sido notificado pela primeira vez no início da década de 60 (ERIKSEN & ERICHSEN, 1964), a sequenciação completa do genoma de 209 isolados iniciais de MRSA sugere que tenha surgido em meados da década de 40 - ou seja, muito antes da introdução da meticilina. A propagação de MRSA parece ocorrer por dois mecanismos: a propagação de clones resistentes já existentes e a aquisição do *SCCmec* por uma estirpe de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) (Liu *et al.*, 2011).

Uma imagem mundial da disseminação de MRSA é mostrada no relatório global sobre a vigilância da resistência antimicrobiana, publicada pela Organização Mundial da Saúde em 2014. Embora dados abrangentes sobre resistência a antibióticos estivessem disponíveis apenas para a Europa, América e Austrália, MRSA foi relatada em todos os continentes. A maioria dos países reportou uma taxa de MRSA superior a 20% e, em certos países, até aos 80% (Organization, 2014).

Vários clones de *S. aureus* evoluíram para MRSA através da transferência horizontal de genes, do cromossoma estafilocócico *mec* (*SCCmec*), um elemento genético móvel que codifica os genes *mecA* ou *mecC*, que confere resistência à meticilina e, por conseguinte, à maioria dos antibióticos β -lactâmicos (Liu *et al.*, 2011).

Todos os tipos de *SCCmec* contêm *mecA* (com exceção do tipo XI, que contém o homólogo *mecC*), que codifica a proteína 2a de ligação à penicilina (PBP2a). A PBP2a tem uma afinidade baixa para a maioria dos antibióticos β -lactâmicos.) (Liu *et al.*, 2011).

De notar que, ao longo dos anos, alguns clones de MRSA também adquiriram resistência à vancomicina (Gardete & Tomasz, 2014), o tratamento de 1ª linha para as infeções

invasivas causadas por MRSA em doentes hospitalizados. Tais variantes foram denominadas como *S. aureus* com suscetibilidade intermediária à vancomicina (VISA), sendo que os primeiros casos foram registados no Japão, em 1997 (Winn W. C, 2006). Em 2002, nos EUA, 14 casos de *S. aureus* com elevada resistência à vancomicina foram registados. Esta estirpe possuía uma concentração mínima inibitória (CMI) superior a 32 µg/mL (Limbago *et al.*, 2014). Uma nova classificação, as estirpes de *S. aureus* com suscetibilidade heterogénea intermediária à vancomicina (hVISA), tem sido cada vez mais documentada. O mecanismo exato que confere resistência à vancomicina, nas estirpes VISA, não é ainda conhecido.

Staphylococcus aureus e Infeções Sistémicas

O *S. aureus* é o principal causador de infeções da pele e dos tecidos moles, sobretudo em indivíduos já colonizados. Estima-se que metade de todos os adultos estejam colonizados, e cerca de 30% da população está infetada, de forma persistente, com *S. aureus* nas narinas anteriores.

No entanto, as infeções cutâneas causadas por esta bactéria podem servir como porta de entrada para o interior do corpo humano, podendo levar ao desenvolvimento de bacteremia e de sépsis.

Epidemiologia

Em 2019, foram registados 2.234 casos de bacteremia causada por *S. aureus*, dos quais 2.035 (91%) constituíram em infeções primários e 199 infeções subsequentes. A taxa de incidência de bacteremia foi de 38,5/100.000 habitantes. O *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi identificado em 46 casos (2,1%) e a taxa de incidência de bacteremia causada por MRSA foi de 0,79/100.000 habitantes. O número de novos casos aumentou, em média, 5% por ano desde 2010, tendo também em conta o aumento da população. De 2005 a 2019, registou-se um aumento médio anual significativo de 4% de bacteremia causada por MRSA em relação ao número total de bacteremia. Havia mais homens do que mulheres (63% de homens vs. 37% de mulheres) entre os casos de bacteremia em 2019 (*Staphylococcus Aureus Bacteraemia Cases in Denmark 2021*, n.d.). Já em outros estudos, é de notar que as infeções de origem nosocomial representam mais de dois terços dos casos de bacteremia por *S. aureus* (Fowler *et al.*, 2003). Tal escalada pode ser associada ao contínuo aumento das taxas de hospitalização, bem como o uso crescente de cateteres venosos, procedimentos cirúrgicos avançados, implantes, dispositivos cardíacos e a crescente disponibilidade de cuidados intensivos.

Já em relação à sépsis, a nível mundial, estimava-se que existiam 60,2 milhões de casos de sépsis em 1990 e 48,9 milhões de casos de sépsis em 2017. Esta alteração representa uma diminuição de 18,8%. De todos os casos de sépsis em 2017, 33,1 milhões ocorreram em pessoas com doença infecciosa, sendo que 15,8 milhões ocorreram em indivíduos com lesões subjacentes ou doenças não transmissíveis (Rudd *et al.*, 2020).

Em termos de mortalidade, em 2017, registou-se um total estimado de 11,0 milhões de mortes relacionadas com a sépsis em todo o mundo, representando 19,7% das mortes nesse ano. Estudos indicaram que a mortalidade da sépsis e do choque séptico se situa entre 25% e 50%, sendo que a extensão da infeção e a falência de órgãos são as causas mais prováveis que levam a tal resultado adverso (Rudd *et al.*, 2020).

Um estudo realizado na Austrália e na Nova Zelândia, utilizando um registo de internamentos de mais de um milhão de doentes admitidos entre 2000 e 2012, forneceu provas de que as taxas de mortalidade por septicemia grave diminuíram de 35% em 2000 para 18,4% em 2012. Todos os anos, a mortalidade absoluta diminuiu 1,3% e, após ajustar a análise, a mortalidade diminuiu ao longo do período de estudo, com um rácio de 0,49 em 2012, utilizando o ano 2000 como referência. Na ausência de comorbilidades e da idade avançada, a taxa de mortalidade em casos de sépsis grave ou choque séptico é inferior a 5% em 2012 (Kaukonen *et al.*, 2014).

MRSA, outrora considerado um patógeno nosocomial, este tem emergido a um ritmo assustador, existindo cada vez mais casos com associação à comunidade. Um estudo americano realizado em Minnesota mostra que, devido à estirpe USA300, a CA-MRSA aumentou de forma significativa a incidência de MRSA em indivíduos saudáveis, residentes nos EUA e que careciam dos fatores de risco tradicionais (David & Daum, 2010). As estirpes de CA-MRSA já foram isoladas em seis continentes, mas há uma variabilidade geográfica significativa na prevalência de CA-MRSA. Nos EUA, Canadá e na Austrália, o CA-MRSA é agora a causa da maioria das doenças invasivas por MRSA. Em outras regiões, o MRSA adquirido na área da saúde continua a causar a maioria dos casos de bacteremia por *S. aureus* (Chi *et al.*, 2004).

A implementação de medidas mais rigorosas com o objetivo de controlar MRSA têm-se mostrado fortuitas e têm levado à queda da taxa de bacteremia. Um estudo executado no Reino Unido mostra que a taxa de MRSA caiu, cerca de 50%, entre os anos 2004 a 2008, graças à implementação de um sistema nacional de notificação obrigatória e à iniciativa de lavagem das mãos, financiada pelo governo (Stone *et al.*, 2012).

Estudos relativos à população demonstram uma elevada incidência no primeiro ano de vida, diminuindo e permanecendo estável até aos 40 anos, seguida de um aumento constante a partir desta idade. A incidência de bacteremia em indivíduos com idade igual ou superior a

70 anos excede os 100 por 100.000 pessoas/anos. Tal aumento constante a partir dos 70 anos pode ser associado ao aumento da probabilidade do doente ter comorbidades e à maior exposição a cuidados de saúde. Já em relação ao género, o homem está associado a taxas mais elevadas de bacteremia, com rácios de casos entre homens e mulheres de 1,5 (Landrum *et al.*, 2012). Analisando o background étnico, a incidência de infeções causadas por MRSA (responsáveis por 75% de bacteremia) na população negra dos EUA é o dobro da observada na população branca (66,5 vs. 27,7 por 100.000 pessoas-ano). Diferenças semelhantes entre grupos étnicos foram encontradas na Austrália e na Nova Zelândia (Kallen, 2010).

Em termos de contágio, a colonização nasal com *S. aureus* foi a mais associada ao desenvolvimento de uma infeção sistémica, com um risco três vezes maior de bacteriemia subsequente. Entre os pacientes colonizados com *S. aureus* que desenvolvem bacteremia, mais de 80% dos isolados da corrente sanguínea são idênticos às estirpes colonizadoras (D. W. Kimberlin *et al.*, 2021).

Tais contágios são facilitados pela existência de fatores internos e externos relativos ao doente. Como já referido, a idade e a existência de comorbidades são dois fatores importantes, que facilitam o desenvolvimento de bacteremia. A presença de dispositivos protéticos, cateteres venosos centrais, estão associadas a um aumento significativo das taxas de bacteremia (Kaasch *et al.*, 2014), sendo que o tipo de cateter, a localização do acesso, a terapia administrada bem como a técnica utilizada para a inserção do cateter no corpo podem influenciar e agravar o risco de bacteremia. A hemodiálise mostra-se também associada ao risco acrescido (Kallen, 2010). O HIV aumenta o risco de bacteremia, sendo que num hospital metropolitano localizado nos EUA mostrou que a incidência era de 1960 por 100.000 pessoas/anos (Burkey *et al.*, 2008). O uso de drogas injetáveis, a insuficiência renal terminal e a contagem de CD4 < 200 células/ml foram associadas a taxas mais elevadas de bacteremia por MRSA. É provável que os grupos mais imunocomprometidos tenham tido maior exposição a cuidados de saúde e hospitalizações, resultando num maior risco de bacteremia (Larsen *et al.*, 2011).

As infeções sistémicas causadas por *S. aureus* apresentam uma grande variedade de sintomas. Os sintomas não específicos mais comuns são a hipotensão e a febre, mas não existem características históricas ou resultados de exames que mostram que estas são patognomónicas. Os sintomas podem estar associados a um foco primário de *S. aureus* como à disseminação hematogénica para um local não infetado. A partir de diversos estudos de coorte é possível afirmar que as principais formas que uma infeção por *S. aureus*, consegue evoluir para uma infeção sistémica, são por infeções relacionadas a cateteres intravasculares infetados; infeções cutâneas e dos tecidos moles, infeções osteoarticulares, infeções

pleuropulmonares e endocardite (Bishara *et al.*, 2012). A frequência de sintomas específicos ou de síndromes clínicas varia consoante a população estudada e continua a evoluir com as mudanças na prática clínica e o aparecimento de novas estirpes da bactéria. As taxas de mortalidade observadas aos 30 dias são mais elevadas associadas a infeções pulmonares (39-67%), endocardite (25-60%) e infeções primárias sem um foco de infeção identificado (22-48%) (van Hal *et al.*, 2012).

Bacteremia

A bacteremia, no sentido mais estrito, refere-se a bactérias viáveis no sangue. A bacteremia assintomática pode ocorrer devido a atividades diárias normais, como a realização da higiene oral e após pequenos procedimentos médicos. Numa pessoa saudável, estas infeções benignas são transitórias e não causam mais sequelas. No entanto, quando os mecanismos de resposta imunitária falham ou ficam sobrecarregados, a bacteremia torna-se uma infeção da corrente sanguínea que pode evoluir para muitos espectros clínicos. A bacteremia não tratada e clinicamente significativa progride para a síndrome de resposta inflamatória sistémica, sépsis, choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. As fontes mais comuns em doentes hospitalizados incluem o trato respiratório e cateteres internos, especificamente cateteres venosos centrais. As infeções do trato urinário não tratadas são a causa mais frequente de bacteriemia adquirida na comunidade. As infeções dos tecidos moles e intra-abdominais não são tão comuns e são mais prevalentes no contexto cirúrgico pós-operatório (Hotchkiss *et al.*, 2016). As infeções bacterianas dependem do sistema imunitário do hospedeiro, que é afetado pela sua genética, bem como por deficiências congénitas e adquiridas. As respostas imunitárias inatas e adaptativas são responsáveis pela eliminação inicial dos micróbios, enquanto o fígado e o baço filtram as bactérias ativas no sangue circulante. Na sua forma mais básica, as bactérias começam a colonizar-se na sua fonte primária de localização. Nesta altura, a bactéria pode tornar-se transitória e clinicamente insignificante ou pode escapar à resposta imunitária do hospedeiro e aumentar em número e tornar-se uma infeção local que pode eventualmente migrar para outras partes do corpo. Se as bactérias forem viáveis e entrarem na corrente sanguínea circulante, a infeção pode desaparecer espontaneamente ou progredir para septicemia (Woll *et al.*, 2018).

Sépsis

A presença de *Staphylococcus aureus* no sangue (bacteremia) pode levar ao desenvolvimento de sépsis - uma resposta inflamatória sistémica à infeção. Na prática clínica, a

sépsis é um termo vago utilizado para descrever doentes com uma ou mais anomalias na função dos órgãos no contexto de uma suspeita de infecção. Em 1991, a sépsis foi definida pela primeira vez como uma síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) devida a uma infecção suspeita ou confirmada com 2 ou mais dos seguintes critérios (Bone *et al.*, 1992):

- Temperatura inferior a 36°C ou superior a 38°C
- Frequência cardíaca superior a 90/minuto
- Frequência respiratória superior a 20/minuto, ou pressão arterial parcial de CO₂ inferior a 3 mmHg
- Contagem de glóbulos brancos inferior a 4×10^9 /L ou superior a 12×10^9 /L

A sépsis grave foi definida como a progressão da sépsis para disfunção orgânica, hipoperfusão tecidual ou hipotensão. O choque séptico foi descrito como hipotensão e disfunção orgânica que persistente, necessitando de medicação vasoconstritora, e com 2 ou mais dos critérios SIRS listados acima.

Em 2001, as definições foram atualizadas para terem em conta variáveis clínicas e laboratoriais (Levy *et al.*, 2003). Em 2004, as diretrizes da Surviving Sepsis Campaign adotaram essas definições, o que levou ao desenvolvimento de um modelo, orientado por protocolos, para os cuidados com a sépsis, sendo utilizado em todo o mundo.

O Centro de Serviços Medicare e Medicaid (CMS), uma agência do Departamento de Saúde dos EUA, seguiu o exemplo, definindo sépsis como a presença de pelo menos 2 critérios SIRS mais infecção; sépsis grave como sépsis com disfunção orgânica (incluindo lactato sérico > 2mmol/L); e choque séptico como hipotensão, que requer vasoconstritores, ou um nível de lactato de pelo menos 4mmol/L (Levy *et al.*, 2015). Por fim, em 2016, o comité Sepsis-3 emitiu as seguintes novas definições (Singer *et al.*, 2016):

- Sépsis: Uma condição com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, resultando em disfunção orgânica.
- Choque séptico: Anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas em pacientes sépticos, apresentando-se como hipotensão requer uso de vasoconstritores com hipoperfusão tecidual associada (lactato >2 mmol/L).

A classificação de sépsis grave foi eliminada.

Sintomas e Sinais clínicos da sépsis

Os sinais e sintomas clínicos da sépsis são variáveis, dependendo da fonte inicial de infecção, do agente patogénico, do tipo e extensão da disfunção orgânica, da condição do doente e do atraso na procura de um médico e/ou do início do tratamento (Levy *et al.*, 2003). As

fontes mais comuns de sépsis são a pneumonia, as infecções intra-abdominais, as infecções do trato urinário e as infecções dos tecidos moles, resultando cada uma delas em sintomas específicos. A falência de órgãos está mais associada ao sistema respiratório e cardiovascular (Levy *et al.*, 2003).

A insuficiência respiratória manifesta-se como síndrome de angústia respiratória aguda, definida como hipoxemia e acumulação de líquido nos pulmões, de origem não cardíaca. O comprometimento cardiovascular consiste em hipotensão persistente, assim como insuficiência cardíaca. A disfunção cerebral pode apresentar-se sob a forma de coma ou delírio. A lesão renal aguda é caracterizada por uma diminuição do débito urinário com aumento dos níveis de creatinina sérica (Angus & van der Poll, 2013).

Outras manifestações comuns da sépsis incluem ausência de movimento intestinal (íleo), transaminases elevadas, controle glicêmico alterado, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID), disfunção suprarrenal e alteração dos níveis séricos hormonais tireoidianos (síndrome do paciente eutireodiano) (Angus & van der Poll, 2013).

Patogênese da sépsis

A característica típica da sépsis é uma resposta imunossupressora paradoxal que por vezes concorre com a resposta inflamatória. Tal ação paradoxal é resultado de características inerentes ao hospedeiro (como idade, comorbidades, composição genética, etc.) e fatores patogénicos associados ao invasor (carga microbiana, virulência, etc.). As respostas inflamatórias são desencadeadas pela interação entre padrões moleculares associados à bactéria e os recetores de reconhecimento de padrões expressos por células hospedeiras, seja na superfície celular (recetores Toll-like - TLRs - e recetores de lectina tipo C - CLR), no endossoma (TLRs) ou no citoplasma (Nod Like receptors – NLRs – e RIG-I-like receptors – RLRs). A inflamação exagerada irá levar à morte tecidual e à libertação constante de moléculas associadas a danos celulares, que irão atuar nos mesmos recetores referidos, perpetuando a inflamação. Abundantes reações pró-inflamatórias geradas em resposta à multiplicação bacteriana podem ser inibidas por via humoral, mecanismos celulares e neuronais. O chamado reflexo neuroinflamatório pode inibir a produção de citocinas pró inflamatórias, após a sua ativação pela acetilcolina (produzida pelo baço) e por catecolaminas e cortisol (com origem nas glândulas suprarrenais). A maioria dos doentes com sépsis apresenta evidências de imunossupressão, o que se reflete, em parte, na constatação de que os leucócitos do sangue destes doentes são menos capazes de libertar citocinas pró-inflamatórias após estimulação

por bactérias ou produtos bacterianos (Hotchkiss *et al.* 2013). A extensão da imunossupressão está associada à mortalidade em doentes com sépsis (Wiersinga *et al.*, 2009).

A apoptose das células imunitárias tem sido implicada na disfunção imunitária e na mortalidade na sépsis. Estudos post-mortem devido a sépsis demonstraram uma perda acentuada induzida por apoptose de células B, linfócitos T CD4+ e células dendríticas foliculares. Para além do baço, os pulmões também mostraram provas de supressão imunitária (Boomer *et al.*, 2011). Ambos os órgãos apresentaram uma expressão aumentada de recetores inibidores dos linfócitos T nas células parenquimatosas (Boomer *et al.*, 2011). Estudos em animais sugeriram que o aumento da apoptose dos linfócitos contribui para a letalidade da sépsis (Hotchkiss *et al.* 2013).

A resposta inflamatória altera o equilíbrio entre os mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes, levando ao fenómeno de coagulação intravascular disseminada (CID). A ativação da coagulação é impulsionada pela sobreexpressão do fator tecidual (TF), levando à produção explosiva e disseminada de trombina, o que resulta no consumo de inibidores naturais da coagulação (como a antitrombina e proteína C) e num estado de hipercoagulabilidade. A trombina, entre outros indutores, aumenta a ativação plaquetária. As plaquetas activadas amplificam o estado de hipercoagulabilidade. A inibição da fibrinólise, através da ativação de TAFI, aumenta a formação e deposição de fibrina na microvasculatura. Este mecanismo - entre outros - está implicado na patogénese da disfunção orgânica e da falência de múltiplos órgãos. A produção sustentada de trombina tem, como consequência, o consumo de fatores de coagulação, plaquetas e fibrinogénio. A deficiência grave de fatores de coagulação e de fibrinogénio, juntamente com a trombocitopenia grave, estão na origem da síndrome hemorrágica na CID (Papageorgiou *et al.*, 2018).

O endotélio que reveste os vasos é um interveniente essencial na sépsis, segregando fatores pró-inflamatórios e pró-coagulantes, mas a inflamação excessiva é também responsável pela lesão endotelial, conduzindo a fugas vasculares e à incapacidade de manter uma pressão sanguínea adequada (Angus & van der Poll, 2013). Quando o endotélio fica danificado e as camadas subjacentes do vaso, ricas em colagénio, são expostas, a cascata de coagulação é iniciada e desenvolve-se um coágulo contendo fibrina e vWf. Isto proporciona um local de ligação para o *S. aureus*, que pode interagir com o colagénio, a fibrina e o vWf através das suas proteínas de superfície e coagulases (Liesenborghs *et al.*, 2019). Quando não há danos mecânicos, e o endotélio é ativado em resposta à inflamação, as células endoteliais apresentam vWf, selectinas e outras moléculas de adesão na sua superfície. Estas, por sua vez, recrutam plaquetas e células imunitárias. As plaquetas e o vWf fornecem locais de ligação para o *S. aureus*, enquanto as células imunitárias que chegam trazem bactérias intracelulares adicionais para o

local da inflamação endotelial (Claes *et al.*, 2017). Independentemente da via de adesão, a ligação do *S. aureus* à parede do vaso permite a este danificar o endotélio através das suas toxinas segregadas, aumentando ainda mais a disfunção endotelial, a coagulação aberrante e a fuga vascular (Claes *et al.*, 2017). Isto cria focos infecciosos locais na parede do vaso, a partir dos quais *S. aureus* usa para se propagar para os órgãos circundantes ou para se disseminar, através da corrente sanguínea, para outros locais do corpo.

Choque Séptico

O comité Sepsis-3 definiu o choque séptico como um subconjunto da sépsis em que anomalias circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas estão associadas a um maior risco de mortalidade do que a sépsis isolada. Os doentes com choque séptico podem ser identificados por necessitarem de medicação vasopressora para manter uma pressão arterial média igual ou superior a 65mmHg e terem um nível de lactato sérico superior a 2 mmol/L (>18 mg/dL) na ausência de hipovolémia. Esta combinação está associada a taxas de mortalidade hospitalar superiores a 40% (Singer *et al.*, 2016).

Isto significa que a terapêutica de administração de fluidos intravenosos por si só não é suficiente para manter a PA do doente. O diagnóstico de choque séptico é feito quando a pressão arterial sistólica é inferior a 90mmHg, a pressão arterial média é inferior a 70mmHg, ou uma diminuição da PA sistólica de 40mmHg ou mais sem outras causas para a PA baixa (Levy *et al.*, 2015).

O facto de a PA ser baixa durante o choque séptico deve-se ao facto de que as citocinas libertadas, numa resposta inflamatória em grande escala, resultam numa vasodilatação maciça, no aumento da permeabilidade capilar, na diminuição da resistência vascular sistémica e, conseqüente, na queda da pressão arterial. A pressão arterial baixa reduz a pressão de perfusão dos tecidos, causando a hipoxia tecidual, característica do choque. Finalmente, numa tentativa de compensar a diminuição da pressão arterial, ocorre dilatação ventricular e disfunção miocárdia.

Tratamento para Infecções sistêmicas por *Staphylococcus aureus*

Diagnóstico

A principal forma de identificar a existência de *S. aureus* numa infeção sistémica é a presença de hemoculturas positivas a esta bactéria. Devido à elevada mortalidade e ao elevado risco de complicações graves associadas, uma terapia imediata é recomendada (Tong *et al.*, 2015). Após tal descoberta, a melhor ação a se ter será a investigação cuidadosa do historial clínico do paciente e o exame físico completo, sendo que se deve ter ênfase em focos potenciais de infeção. As fontes mais frequentes de bacteremia causada por *S. aureus* são cateteres intravasculares e infeções de tecidos moles (Tong *et al.*, 2015). Diagnósticos adicionais devem ser realizados dependendo da informação clínica observada. A fim de evitar a disseminação de *S. aureus* e minimizar o risco de infeções secundárias, o controlo da fonte deve ser realizado o mais rápido possível. Corpos estranhos infetados, incluindo cateteres vasculares ou dispositivos eletrónicos cardíacos devem ser removidos, além de um tratamento antibiótico adequado (Döring *et al.*, 2018). Se os cateteres vasculares estiveram *in situ* durante a bacteremia, a remoção deve ser considerada mesmo se outro local for suspeito como foco, uma vez que os cateteres continuam sendo a fonte primária mais frequente de infeção e, além disso, há um alto risco de colonização secundária do cateter. O tipo de infeção deve ser avaliado e caracterizado como complicada ou não complicada. A bacteremia não complicada causada por *S. aureus* é designada pela presença de todos os seguintes fatores:

- hemoculturas de acompanhamento negativas 48-96h após a uma hemocultura positiva;
- Declínio da febre até 72 horas após o início do tratamento antibiótico adequado;
- exclusão de endocardite;
- ausência de próteses/implantes importantes, por exemplo desfibriladores cardíacos e/ou pacemakers, hastes e placas ortopédicas;
- ausência de infeções secundárias.

Um doente que não cumpra todos este critério é considerado como tendo bacteremia complicada (Liu *et al.*, 2011).

Deve-se ter em conta a realização de uma ecocardiografia transesofágica (TEE) devido à possibilidade do desenvolvimento de endocardite (10-20% dos casos associados a infeções sanguíneas), pois o aparecimento e não tratamento desta piora o prognóstico do paciente. Após 24h (até 72h no máximo) do início da terapia, hemoculturas de acompanhamento são necessárias para avaliar o sucesso da terapia (Kuehl *et al.*, 2020). As hemoculturas positivas

neste ponto estão associadas à presença de focos secundários da infecção ou ao controle ineficiente da fonte (Liu *et al.*, 2011).

Terapêutica

A utilização de antibióticos em situações de bacteremia e septicemia deve ser administrada de forma intravenosa. Recentemente, ressurgiu a questão de se os antibióticos orais podem ser utilizados para tratar doentes selecionados com bacteremia não complicada.

No caso da existência de bacteremia complicada, o tratamento proposto deverá ser, no mínimo, de 4 a 6 semanas. Caso se venha a comprovar que a bacteremia em causa seja não complicada, o tratamento sugerido baixa para pelo menos 14 dias (Liu *et al.*, 2011).

Os antibióticos de eleição na abordagem às infeções da corrente sanguínea por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) são os antibióticos β -lactâmicos com elevada atividade contra *S. aureus*. Os melhores resultados estão a ser alcançados através do uso de penicilinas antiestafilocócicas (por ex, flucloxacilina) e cefalosporinas de primeira geração (cefazolina). A cefazolina tem ganho uso contra infeções causadas por MSSAs. Uma meta análise recente comprovou que a cefazolina não só não é inferior às penicilinas estafilocócicas, como também tem um menor risco de causar efeitos secundários (Liu *et al.*, 2011).

Em caso de alergia associada à penicilina, a daptomicina é recomendada como substituto aos antibióticos β -lactâmicos (Liu *et al.*, 2011), porém a vancomicina deve ser descartada neste tipo de caso devido ao possível aumento da mortalidade (Liu *et al.*, 2011). Os antibióticos de eleição para o tratamento de sépsis provocada por *S. aureus* resistentes à meticilina (oxacilina) (MRSA) são a vancomicina e a daptomicina (Liu *et al.*, 2011).

A vancomicina tem sido considerada o melhor fármaco para o tratamento de infeções sistémicas por MRSA, incluindo HA-MRSA e CA-MRSA (Liu *et al.*, 2011). A resistência à vancomicina é definida por uma concentração mínima inibitória (CMI) de $\geq 16\mu\text{g/ml}$; as estirpes com uma CMI de $4-8\mu\text{g/ml}$ são denominadas "*S. aureus* com suscetibilidade intermédia à vancomicina" (VISA) (Liu *et al.*, 2011). O termo VISA "hetero-resistente" (hVISA) refere-se a estirpes de *S. aureus* que se encontram dentro da gama de suscetibilidade, mas que contêm subpopulações que podem desenvolver uma suscetibilidade reduzida sob exposição à vancomicina (Hiramatsu *et al.*, 1997). Os doentes com bacteremia provocada por hVISA correm um risco mais elevado de ter uma bacteremia persistente, que está associada a uma mortalidade mais elevada (Minejima *et al.*, 2020).

A monoterapia com daptomicina (com 8-12mg/kg de peso corporal ideal peso corporal) é considerada uma alternativa equivalente. A daptomicina demonstrou ser inativa

em doentes com pneumonia, porque é inativada pelo surfactante pulmonar, pelo que não é adequada em doentes com infeção pneumológica (Liu *et al.*, 2011).

A linezolida é uma nova classe sintética de agentes antibacterianos que inibe os enterococci, os estafilococos e a maioria das estirpes de *Streptococcus* (Sazdanovic *et al.*, 2016). É utilizada para controlar infeções sistémicas causadas por *Enterobacter faecium* resistente à vancomicina, assim como na sépsis e na pneumonia (Liu *et al.*, 2011). Tendo em conta o excelente efeito terapêutico do medicamento nas bactérias multirresistentes, esta tem sido utilizada na prática clínica, após ter sido aprovada pela FDA em 2000 (Tyson *et al.*, 2018). Por ter um forte efeito antibacteriano na maioria das bactérias de Gram positivo, é considerada uma escolha importante para o tratamento de MRSA (Liu *et al.*, 2011).

As novas cefalosporinas eficazes contra MRSA (ceftarolina, ceftobiprole) e os lipoglicopeptídeos (dalbavancina) ainda não devem ser utilizados como primeira escolha, uma vez que não existem ensaios em doentes com infeções da corrente sanguínea por MRSA (Liu *et al.*, 2011).

A utilização de terapias combinadas não tem mostrado frutos. Vários estudos demonstraram a sinergia *in vitro* entre a vancomicina e a gentamicina contra muitos isolados de MRSA (Tsuji & Rybak, 2005). No entanto, num ensaio aleatório, esta combinação pareceu ser inferior à daptomicina isolada no tratamento da bacteremia e da endocardite por MRSA (Rehm *et al.*, 2008). A combinação de vancomicina e rifampicina foi também estudada no contexto de infeções por biofilme (Forrest & Tamura, 2010). No entanto, a adição de rifampicina à vancomicina não é recomendada para bacteremia por MRSA ou endocardite de válvula nativa (Liu *et al.*, 2011). A combinação de vancomicina e antibióticos β -lactâmicos demonstrou uma morte bacteriana sinérgica *in vitro* (Davis *et al.*, 2016). No entanto, não existem provas clínicas suficientes a favor desta combinação.

O tratamento para o choque séptico consiste, para além da antibioterapia, na reposição de fluidos. Uma vez que a diminuição da pressão arterial no choque séptico contribui para uma má perfusão, a reposição com fluidos é um tratamento inicial para aumentar o volume sanguíneo. A Surviving Sepsis Campaign sugere um volume inicial fixo de 30 ml por quilograma de peso corporal, embora o nível de certeza desta evidência seja baixo, sendo que existem estudos com resultados contraditórios para utilização de volumes mais elevados de fluido intravenoso (Meyhoff *et al.*, 2022).

Por último, a norepinefrina é o vasopressor de primeira linha no choque séptico, e a epinefrina e a vasopressina continuam a ser usadas como terapia de segunda linha em casos de choque refratário. A administração precoce de norepinefrina é recomendada para atingir o

objetivo inicial de pressão arterial média de 65 mmHg de forma mais rápida e para diminuir o risco de sobrecarga de fluidos (Shi *et al.*, 2020).

Perspetivas Futuras para o tratamento de MRSA

MRSA é multirresistente, não só aos antibióticos β -lactâmicos, mas também a outros agentes antimicrobianos, como os aminoglicosídeos, as quinolonas e os macrólidos (Vestergaard *et al.*, 2019). A taxa de mortalidade na sépsis ultrapassa os 50%, o que se tornou um problema mundial no tratamento anti-infeccioso, clínico e comunitário. (Pérez-Pérez *et al.*, 2017). Assim são necessários novos fármacos contra MRSA.

O Quorum sensing refere-se à capacidade das bactérias de detetar e responder, através da regulação génica, à densidade celular. A inibição deste mecanismo nas bactérias poderia resultar na obstrução da formação de biofilme, na redução da virulência bacteriana e na diminuição da resistência bacteriana (Wang *et al.*, 2020).

A lectina é uma proteína que permite a aglutinação celular ou a precipitação de glicoconjugados (Aretz *et al.*, 2018). Foi relatado que as lectinas podem não apenas aglutinar glóbulos vermelhos, mas também aglutinar com uma grande variedade de células (Aretz *et al.*, 2018). É possível usar as características da lectina para projetar e desenvolver novos medicamentos e impedir a ligação de microrganismos patogénicos às células recetoras, prevenindo assim a maioria das doenças infecciosas (Aretz *et al.*, 2018).

Os bacteriófagos foram utilizados pela antiga União Soviética e pelas comunidades médicas da Europa de Leste para tratar infeções bacterianas (Cisek *et al.*, 2017). O surgimento de uma série de agentes patogénicos resistentes aos medicamentos, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis* e MRSA, levou alguns cientistas e clínicos a reorientar a sua atenção para a investigação de fagos, conduzindo a grandes progressos nesta área (Lin *et al.*, 2017). No entanto, devidos às características biológicas dos fagos de *S. aureus* e aos estudos em animais realizados ao longo dos anos, demonstraram que existem muitas limitações na preparação, armazenamento e condições dos fagos aplicação. Os principais problemas são os seguintes (Lin *et al.*, 2017): (1) a maioria dos fagos são específicos; (2) a terapia com fagos em testes *in vitro* específicos apresenta-se eficaz, mas isso não significa que seja eficaz *in vivo*; (3) Os fagos só começam a proliferar quando as bactérias atingem uma determinada densidade.

A nanotecnologia refere-se à preparação, investigação e industrialização de substâncias à escala nanométrica (Wu *et al.*, 2020). No campo da medicina, as nanopartículas aumentam a capacidade de administração de um medicamento no corpo humano (Wu *et al.*, 2020). Várias

camadas de fármacos inteligentes encapsulados em nanopartículas podem entrar no humano, procurar e atacar as células cancerígenas ou reparar os tecidos danificados (Wu *et al.*, 2020). Na China foi descoberta uma nova droga, de tamanho nanoscópico, que apresenta capacidade antibacteriana. A nanopartículas apresentadas tem apenas 25 µm e são capazes de inibir e destruir microrganismos patogênicos como a *E. coli* e o *S. aureus*.

Conclusão

Graças aos avanços na investigação mundial, apoiada pelos governos, para estudarem a patogênese de *S. aureus*, bem como as medidas impostas para conter a sua propagação, as infecções provocadas por *S. aureus* têm vindo a diminuir.

No entanto e apesar dos progressos na compreensão da patogênese da sépsis, causada por *S. aureus*, ainda não existem certezas em relação a diversos pontos. Os sintomas de sépsis ainda não estão bem esclarecidos, sendo que de um ponto de vista patognomónico não existe nenhum sintoma que esclareça de forma imediata se estamos na presença de uma infeção sistémica. O tratamento é apenas limitado ao uso de antibióticos, aos cuidados de suporte e à intervenção cirúrgica.

MRSA, devido à sua infecciosidade, à sua elevada taxa de mortalidade e à sua resistência a variados antibióticos, ainda é um grande desafio para a humanidade. A existência de certas estirpes serem resistentes à vancomicina torna-a uma ameaça à saúde pública mundial. Contudo a ciência está em permanente evolução e vários fármacos estão a ser testados que contornam “defesas” da bactéria.

Todavia, cada vez mais provas apontam diferenças, dependentes da estirpe e do hospedeiro nos mecanismos das infeções da corrente sanguínea por *S. aureus*. Isto aponta que os avanços futuros passam cada vez mais pela medicina personalizada e de precisão, em que as intervenções serão adaptadas às particularidades de cada estirpe e da resposta de cada hospedeiro.

Bibliografia

- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208623>
- Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. (2019). <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Aretz, J., Anumala, U. R., Fuchsberger, F. F., Molavi, N., Ziebart, N., Zhang, H., Nazaré, M., & Rademacher, C. (2018). Allosteric Inhibition of a Mammalian Lectin. *Journal of the American Chemical Society*, 140(44), 14915–14925. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08644>
- Bad Bug Book Handbook of Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins*. (n.d.).
- Bishara, J., Goldberg, E., Leibovici, L., Samra, Z., Shaked, H., Mansur, N., & Paul, M. (2012). Healthcare-associated vs. hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(6), e457–e463. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.02.009>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Boomer, J. S., To, K., Chang, K. C., Takasu, O., Osborne, D. F., Walton, A. H., Bricker, T. L., Jarman, S. D., Kreisel, D., Krupnick, A. S., Srivastava, A., Swanson, P. E., Green, J. M., & Hotchkiss, R. S. (2011). Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*, 306(23), 2594. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>
- Boyle-Vavra, S., Li, X., Alam, M. T., Read, T. D., Sieth, J., Cywes-Bentley, C., Dobbins, G., David, M. Z., Kumar, N., Eells, S. J., Miller, L. G., Boxrud, D. J., Chambers, H. F., Lynfield, R., Lee, J. C., & Daum, R. S. (2015). USA300 and USA500 Clonal Lineages of

Staphylococcus aureus Do Not Produce a Capsular Polysaccharide Due to Conserved Mutations in the *cap5* Locus. *MBio*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.02585-14>

mBio.02585-14

Burkey, M., Wilson, L., Moore, R., Lucas, G., Francis, J., & Gebo, K. (2008). The incidence of and risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era *. *HIV Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2008.00629.x>

j.1468-1293.2008.00629.x

CDC. (n.d.). *Investigation and Control of Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*. http://www.cdc.gov/HAI/organisms/visa_vrsa/visa_vrsa.html

Chi, C.-Y., Wong, W.-W., Fung, C.-P., Yu, K.-W., & Liu, C.-Y. (2004). Epidemiology of community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 37(1), 16—23. <http://europepmc.org/abstract/MED/15060682>

Cisek, A. A., Dąbrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyzewski, Z. (2017). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Current Microbiology*, 74(2), 277–283. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>

s00284-016-1166-x

Claes, J., Liesenborghs, L., Peetermans, M., Veloso, T. R., Missiakas, D., Schneewind, O., Mancini, S., Entenza, J. M., Hoylaerts, M. F., Heying, R., Verhamme, P., & Vanassche, T. (2017). Clumping factor A, von Willebrand factor-binding protein and von Willebrand factor anchor Staphylococcus aureus to the vessel wall. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 15(5), 1009–1019. <https://doi.org/10.1111/jth.13653>

jth.13653

David, M. Z., & Daum, R. S. (2010). Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(3), 616–687. <https://doi.org/10.1128/CMR.00081-09>

CMR.00081-09

Davis, J. S., Sud, A., O'Sullivan, M. V. N., Robinson, J. O., Ferguson, P. E., Foo, H., van Hal, S. J., Ralph, A. P., Howden, B. P., Binks, P. M., Kirby, A., & Tong, S. Y. C. (2016). Combination of Vancomycin and β -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 62(2), 173–180. <https://doi.org/10.1093/cid/civ808>

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., ... Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>

CCM.0b013e31827e83af

Döring, M., Richter, S., & Hindricks, G. (2018). The Diagnosis and Treatment of Pacemaker-Associated Infection. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztbl.2018.0445>

Eriksen, K. R., & Erichsen, I. (1964). Resistance To Methicillin, Isoxazolyl Penicillins, And Cephalothin In *Staphylococcus Aureus*. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 62(2), 255–275. <https://doi.org/10.1111/apm.1964.62.2.255>

apm.1964.62.2.255

European Centre for Disease Prevention and Control. (n.d.). *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals : 2011-2012*.

Forrest, G. N., & Tamura, K. (2010). Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 14–34. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-09>

CMR.00034-09

Foster, T. J., Geoghegan, J. A., Ganesh, V. K., & Höök, M. (2014). Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 49–62. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3161>

nrmicro3161

Fowler, V. G., Olsen, M. K., Corey, G. R., Woods, C. W., Cabell, C. H., Reller, L. B., Cheng, A. C., Dudley, T., & Oddone, E. Z. (2003). Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Archives of Internal Medicine*, 163(17), 2066. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.17.2066>

archinte.163.17.2066

- Friedman, N. D. (2002). Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Annals of Internal Medicine*, *137*(10), 791. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>
- Gardete, S., & Tomasz, A. (2014). Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, *124*(7), 2836–2840. <https://doi.org/10.1172/JCI68834>
- Grayson, M. L., Cosgrove, S., Crowe, S., Hope, W., McCarthy, J., Mills, J., Mouton, J. W., & Paterson, D. (Eds.). (2017). *Kucers' The Use of Antibiotics*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781498747967>
- Hiramatsu, K., Aritaka, N., Hanaki, H., Kawasaki, S., Hosoda, Y., Hori, S., Fukuchi, Y., & Kobayashi, I. (1997). Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet*, *350*(9092), 1670–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07324-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07324-8)
- Hotchkiss, R. S., Moldawer, L. L., Opal, S. M., Reinhart, K., Turnbull, I. R., & Vincent, J. L. (2016). Sepsis and septic shock. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 2). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>
- Staphylococcus aureus bacteraemia Cases in Denmark 2021*. (n.d.). Retrieved September 7, 2023, from <https://antibiotika.ssi.dk//media/arkiv/subsites/antibiotikaresistens/stafylokokrapporter/sab-2021-final.pdf>
- Jenkins, T. C., Price, C. S., Sabel, A. L., Mehler, P. S., & Burman, W. J. (2008). Impact of Routine Infectious Diseases Service Consultation on the Evaluation, Management, and Outcomes of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, *46*(7), 1000–1008. <https://doi.org/10.1086/529190>
- Kaasch, A. J., Barlow, G., Edgeworth, J. D., Fowler, V. G., Hellmich, M., Hopkins, S., Kern, W. V., Llewelyn, M. J., Rieg, S., Rodriguez-Baño, J., Scarborough, M., Seifert, H., Soriano, A., Tilley, R., Tórk, M. E., Weiß, V., Wilson, A. P. R., & Thwaites, G. E. (2014). *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. *Journal of Infection*, *68*(3), 242–251. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.10.015>
- Kallen, A. J. (2010). Health Care–Associated Invasive MRSA Infections, 2005-2008. *JAMA*, *304*(6), 641. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1115>

- Kaspar, U., Kriegeskorte, A., Schubert, T., Peters, G., Rudack, C., Pieper, D. H., Wos-Oxley, M., & Becker, K. (2016). The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environmental Microbiology*, *18*(7), 2130–2142. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12891>
- Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, *311*(13), 1308. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
- Krismer, B., Weidenmaier, C., Zipperer, A., & Peschel, A. (2017). The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, *15*(11), 675–687. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104>
- Kuehl, R., Morata, L., Boeing, C., Subirana, I., Seifert, H., Rieg, S., Kern, W. V., Kim, H. Bin, Kim, E. S., Liao, C.-H., Tilley, R., Lopez-Cortés, L. E., Llewelyn, M. J., Fowler, V. G., Thwaites, G., Cisneros, J. M., Scarborough, M., Nsutebu, E., Gurgui Ferrer, M., ... Price, J. (2020). Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(12), 1409–1417. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30447-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30447-3)
- Landrum, M. L., Neumann, C., Cook, C., Chukwuma, U., Ellis, M. W., Hospenthal, D. R., & Murray, C. K. (2012). Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Blood and Skin and Soft Tissue Infections in the US Military Health System, 2005-2010. *JAMA*, *308*(1). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7139>
- Larsen, M., Harboe, Z., Ladelund, S., Skov, R., Gerstoft, J., Pedersen, C., Larsen, C., Obel, N., Kronborg, G., & Benfield, T. (2011). Major but differential decline in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study*. *HIV Medicine*, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00937.x>
- Lebon, A., Labout, J. A. M., Verbrugh, H. A., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., van Wamel, W., Moll, H. A., & van Belkum, A. (2008). Dynamics and Determinants of *Staphylococcus aureus* Carriage in Infancy: the Generation R Study. *Journal of Clinical Microbiology*, *46*(10), 3517–3521. <https://doi.org/10.1128/JCM.00641-08>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International

Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>

Levy, M. M., Rhodes, A., Phillips, G. S., Townsend, S. R., Schorr, C. A., Beale, R., Osborn, T., Lemeshow, S., Chiche, J.-D., Artigas, A., & Dellinger, R. P. (2015). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 43(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000723>

Liesenborghs, L., Meyers, S., Lox, M., Criel, M., Claes, J., Peetermans, M., Trenson, S., Vande Velde, G., Vanden Berghe, P., Baatsen, P., Missiakas, D., Schneewind, O., Peetermans, W. E., Hoylaerts, M. F., Vanassche, T., & Verhamme, P. (2019). Staphylococcus aureus endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *European Heart Journal*, 40(39), 3248–3259.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz175>

Limbago, B. M., Kallen, A. J., Zhu, W., Eggers, P., McDougal, L. K., & Albrecht, V. S. (2014). Report of the 13th Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Isolate from the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(3), 998–1002.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02187-13>

Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>

Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Kaplan, S. L., Karchmer, A. W., Levine, D. P., Murray, B. E., J Rybak, M., Talan, D. A., Chambers, H. F., & Infectious Diseases Society of America. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(3), e18-55.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>

Liu, C. M., Price, L. B., Hungate, B. A., Abraham, A. G., Larsen, L. A., Christensen, K., Stegger, M., Skov, R., & Andersen, P. S. (2015). Staphylococcus aureus and the ecology of the nasal microbiome. *Science Advances*, 1(5). <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400216>

Minejima, E., Mai, N., Bui, N., Mert, M., Mack, W. J., She, R. C., Nieberg, P., Spellberg, B., & Wong-Beringer, A. (2020). Defining the Breakpoint Duration of Staphylococcus aureus Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 70(4), 566–573.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz257>

- Oogai, Y., Matsuo, M., Hashimoto, M., Kato, F., Sugai, M., & Komatsuzawa, H. (2011). Expression of Virulence Factors by *Staphylococcus aureus* Grown in Serum. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(22), 8097–8105. <https://doi.org/10.1128/AEM.05316-11>
- Organization, W. H. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.
- Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., Walborn, A., Patel, P., Fareed, J., Elalamy, I., Hoppensteadt, D., & Gerotziakas, G. T. (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(9_suppl), 8S-28S. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
- Pérez-Pérez, M., Jorge, P., Pérez Rodríguez, G., Pereira, M. O., & Lourenço, A. (2017). Quorum sensing inhibition in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: new insights through network mining. *Biofouling*, 33(2), 128–142. <https://doi.org/10.1080/08927014.2016.1272104>
- Powers, M. E., & Wardenburg, J. B. (2014). Igniting the Fire: *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in the Pathogenesis of Sepsis. *PLoS Pathogens*, 10(2), e1003871. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003871>
- Recker, M., Laabei, M., Toleman, M. S., Reuter, S., Saunderson, R. B., Blane, B., Török, M. E., Ouali, K., Stevens, E., Yokoyama, M., Steventon, J., Thompson, L., Milne, G., Bayliss, S., Bacon, L., Peacock, S. J., & Massey, R. C. (2017). Clonal differences in *Staphylococcus aureus* bacteraemia-associated mortality. *Nature Microbiology*, 2(10), 1381–1388. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0001-x>
- Rehm, S. J., Boucher, H., Levine, D., Campion, M., Eisenstein, B. I., Vigliani, G. A., Corey, G. R., & Abrutyn, E. (2008). Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1413–1421. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn372>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and

mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)

- Sazdanovic, P., Jankovic, S. M., Kostic, M., Dimitrijevic, A., & Stefanovic, S. (2016). Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(6), 595–600. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1170807>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Stone, S. P., Fuller, C., Savage, J., Cookson, B., Hayward, A., Cooper, B., Duckworth, G., Michie, S., Murray, M., Jeanes, A., Roberts, J., Teare, L., & Charlett, A. (2012). Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four year, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ*, 344(may03 2), e3005–e3005. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3005>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- Torres, V. J., Attia, A. S., Mason, W. J., Hood, M. I., Corbin, B. D., Beasley, F. C., Anderson, K. spauL., Stauff, D. L., McDonald, W. H., Zimmerman, L. J., Friedman, D. B., Heinrichs, D. E., Dunman, P. M., & Skaar, E. P. (2010). *Staphylococcus aureus* Fur Regulates the Expression of Virulence Factors That Contribute to the Pathogenesis of Pneumonia. *Infection and Immunity*, 78(4), 1618–1628. <https://doi.org/10.1128/iai.01423-09>
- Tsuji, B. T., & Rybak, M. J. (2005). Short-Course Gentamicin in Combination with Daptomycin or Vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2735–2745. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2735-2745.2005>
- Tyson, G. H., Sabo, J. L., Hoffmann, M., Hsu, C.-H., Mukherjee, S., Hernandez, J., Tillman, G., Wasilenko, J. L., Haro, J., Simmons, M., Wilson Egbe, W., White, P. L., Dessai, U., & Mcdermott, P. F. (2018). Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food

animals in the USA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
<https://doi.org/10.1093/jac/dky369>

van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 362–386. <https://doi.org/10.1128/CMR.05022-11>

Vestergaard, M., Frees, D., & Ingmer, H. (2019). Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>

Wang, Q., Yang, Q., & Wu, W. (2020). Graphene-Based Steganographic Aptasensor for Information Computing and Monitoring Toxins of Biofilm in Food. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03139>

Wiersinga, W. J., Veer, C. van't, van den Pangaart, P. S., Dondorp, A. M., Day, N. P., Peacock, S. J., & van der Poll, T. (2009). Immunosuppression associated with interleukin-1R-associated-kinase-M upregulation predicts mortality in Gram-negative sepsis (melioidosis). *Critical Care Medicine*, 37(2), 569–576. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318194b1bf>

Wu, W., Yu, C., Chen, J., & Yang, Q. (2020). Fluorometric detection of copper ions using click chemistry and the target-induced conjunction of split DNAzyme fragments. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 100(3), 324–332. <https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1636977>

Zipperer, A., Konnerth, M. C., Laux, C., Berscheid, A., Janek, D., Weidenmaier, C., Burian, M., Schilling, N. A., Slavetinsky, C., Marschal, M., Willmann, M., Kalbacher, H., Schitteck, B., Brötz-Oesterhelt, H., Grond, S., Peschel, A., & Krismer, B. (2016). Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*, 535(7613), 511–516. <https://doi.org/10.1038/nature18634>