

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Importância da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente numa enfermaria de Medicina

Importance of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical ward

/ Silva, J.¹ / Bernardo, I.³ / Jorge, C.¹
/ Sá, J.¹ / Carrega, F.¹ / Carvalho, E.¹
/ Evangelista, M.¹ / Ascensão, M.¹
/ Vicente, L.^{1,2}

¹ Medicina Interna no Centro Hospitalar Cova da Beira

² Medicina Interna e Unidade de Infeciologia do Centro Hospitalar Cova da Beira

³ USF Ribeiro Sanches – ACES Amadora

Correspondência:

João Silva

Enfermaria de Medicina 2/Dr. Garcia de Oliveira,
Centro Hospitalar Cova da Beira, Hospital Pêro da
Covilhã, Quinta do Alvito,

6200-251 Covilhã, Castelo Branco

Telefone: 00351 275 330 000

Email: joaomsilva71@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em
27/03/2019

Artigo aceite para publicação em
29/08/2019

/ Resumo

Introdução: A colonização por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (*MRSA*) está frequentemente associada a infeção, a qual é responsável pelo aumento da morbilidade e mortalidade.

Os autores pretenderam avaliar a prevalência da colonização, fatores de risco, o seu impacto na demora de internamento e na mortalidade e ainda a correlação com infeção por *MRSA*.

Métodos: Estudo retrospectivo, com revisão dos processos dos doentes internados numa enfermaria de Medicina entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2017. Documentaram-se os fatores de risco para colonização e indicações para pesquisa segundo a Norma DGS 018/2014. Pesquisou-se *MRSA* por *PCR* de secreções nasais colhidas por médicos ou enfermeiros no primeiro dia de internamento. Definiu-se infeção por *MRSA* quando documentada clínica sugestiva e isolado *MRSA* em cultura. Usou-se *IBM-SPSS*®v25 para análise estatística.

Resultados: Analisaram-se 613 episódios de internamento, nos quais se identificaram fatores de risco para colonização em 333 (54,3%). Realizou-se zaragatoa em 194, sendo 38,1% positivas. Verificou-se que os doentes colonizados tinham mais infeção por *MRSA* (OR:7,9; IC:1,7-37,4; $p=0,008$), sem maior demora de internamento ($p=0,365$) nem mortalidade ($p=0,845$).

Conclusão: O controlo de fatores de risco para colonização nasal é importante na prevenção de infeção por *MRSA*, mas não influencia a demora de internamento nem a mortalidade.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* metilino-resistente; Colonização nasal; Portugal

/ Abstract

Introduction: Colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is often associated with infection, which is responsible for increased morbidity and mortality.

The authors sought to evaluate the prevalence of colonization, risk factors, their impact on hospitalization delay and mortality and also the correlation with MRSA infection.

Methods: Retrospective study with review of the procedures of patients hospitalized in a medical ward between January 1 and June 30, 2017. The colonization risk factors according to DGS 018/2014 in the process were documented. MRSA was screened by PCR of nasal secretions collected by physicians or nurses on the first day of admission. MRSA infection was defined when documented clinically suggestive and isolated MRSA in culture. We used IBM-SPSS® v25 for statistical analysis.

Results: 613 hospitalization episodes were analyzed, in which 333 (54.3%) risk factors for colonization were identified. A swab was performed in 194, being 38.1% positive. It was found that colonized patients had more MRSA infection (OR: 7.9; CI: 1.7-37.4; $p=0.008$), with no longer hospital stay ($p=0.365$) or mortality ($p=0.845$).

Conclusion: The control of risk factors for nasal colonization is important in the prevention of MRSA infection but does not influence hospitalization delay or mortality.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); Nasal colonization; Portugal

/ Introdução

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é um agente ubíquo que pode fazer parte da flora comensal da pele e mucosas^{1,2}. O primeiro isolamento de estirpes de *S. aureus* metilino-resistente (MRSA) foi descrito em 1961, tendo posteriormente aumentado a sua prevalência a nível hospitalar e na comunidade². A prevalência de colonização por *S. aureus* varia entre 20% e 40% consoante as séries^{1,3}. Os indivíduos podem classificar-se como portadores (colonizados) e não portadores (não colonizados)⁴. As narinas são o principal local onde ocorre a colonização por MRSA, e a descolonização nasal está associada à eliminação do agente do organismo⁵.

Sabe-se que indivíduos colonizados com MRSA têm maior probabilidade de desenvolver bacteriemia (odds ratio de 7,06, IC 95% 4,06–10,84) quando comparados com a população colonizada com estirpes sensíveis de *S. aureus*^{4,6,7,8}. Está também documentado que os doentes colonizados por MRSA tem maior morbilidade, mortalidade e internamentos mais longos, comparativamente com os doentes não colonizados, com os consequentes aumentos de custos diretos e indiretos^{9,10}. No entanto, os doentes podem estar colonizados e não desenvolverem doença.

Um estudo prospetivo e multicêntrico de 2003 realizado nos EUA, que incluiu 1100 doentes infetados com MRSA, documentou que em 85% destes existia pelo menos um fator de risco para colonização nasal. Os fatores de risco considerados foram: infeção

documentada após 48h de internamento, história pregressa de internamento, cirurgia, diálise, residência em Lar, presença de dispositivos invasivos ou presença de infeção passada por MRSA. Dos restantes 15%, não foi determinado nenhum fator de risco em 12% e os registos foram inconclusivos em 3%⁷.

Dada a premência de controlo da infeção por MRSA, vários países adotaram estratégias de controlo. A adesão às medidas de controlo de infeção é fundamental na interrupção da transmissão por MRSA¹¹. Em Portugal, uma norma da Direção-Geral da Saúde (NOC 018/2014) tipifica os principais fatores de risco e regulamenta os métodos de rastreio e o protocolo de descolonização nasal¹².

Os principais fatores de risco revistos na literatura são:

- Internamento superior a 48h nos 6 meses anteriores¹²
- Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses anteriores¹²
- Hemodiálise¹²
- Internamento em Unidade de Cuidados Continuados / Residência em Lar¹²
- Presença de dispositivos invasivos¹²
- Presença de feridas crónicas¹²
- Colonização prévia por MRSA¹²

- Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos¹²
- Infecção por VIH¹³
- Cirurgia prévia⁵
- Alterações anatómicas nasais⁵
- Infecção viral das vias aéreas superiores⁵
- Associação com HLA DR3⁵
- Injeções intravenosas repetidas⁵

Desde a aplicação da norma, verificou-se uma diminuição da percentagem de estirpes resistentes em Portugal¹⁴.

/ Objetivos

Pretendeu-se identificar a prevalência dos fatores de risco para a colonização nasal segundo a Norma DGS 018/2014 nos doentes internados numa enfermaria de Medicina, avaliar a prevalência de colonização nos doentes com fatores de risco para colonização supracitados, avaliar a correlação entre colonização nasal e infecção por *MRSA* e avaliar o impacto da colonização nasal na mortalidade.

/ Material e métodos

Foram revistos os processos dos episódios de internamento no período entre 1 de janeiro de 2017 e 30 de junho de 2017 na Enfermaria de Medicina Garcia de Oliveira do Centro Hospitalar Cova da Beira. Os dados clínicos foram recolhidos a partir dos processos eletrónicos.

Definiram-se os fatores de risco (FR) para colonização por *MRSA*, com base na Norma DGS 018/2014¹²:

1. Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes
2. Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes
3. Hemodiálise (HD)
4. Internamento em Unidade de Cuidados Continuados (UCC)/ Residência em Lar
5. Presença de dispositivos invasivos
6. Presença de feridas crónicas
7. Colonização prévia por *MRSA*
8. Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Considerou-se aplicável o ponto 4. (*Internamento em UCC/ Residência em Lar*) quando residentes nestas instituições.

Excluíram-se os doentes frequentadores de centros de dia e/ou beneficiários de apoio domiciliário.

Considerou-se aplicável o ponto 7. (*Colonização prévia por MRSA*) quando documentado isolamento de *MRSA* na zaragatoa nasal por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) no passado.

Considerou-se aplicável o ponto 8. (*Permanência em UCI*) quando o doente foi transferido para a enfermaria no episódio de internamento.

Consideraram-se todos os episódios de internamentos relativos a cada doente (uma vez que o doente pode apresentar diferentes fatores de risco para colonização em diferentes internamentos).

Considerou-se que os doentes com um ou mais fatores de risco para colonização por *MRSA* foram candidatos a realização de zaragatoa para deteção de colonização por *MRSA*, exceto os doentes colonizados crónicos. As zaragatoas foram realizadas por médicos ou enfermeiros no Serviço de Urgência ou à entrada na Enfermaria de Medicina, nas primeiras 24 horas de internamento. Colheu-se amostra de secreções nasais em uma narina. A pesquisa de *MRSA* foi realizada por *PCR*.

Considerou-se conhecer o estado de colonização dos doentes quando realizaram zaragatoa nasal no episódio de internamento e quando eram doentes colonizados crónicos. Em cada episódio de internamento, classificou-se o doente como colonizado ou não colonizado. Os doentes estão colonizados quando se documenta zaragatoa nasal positiva para *MRSA* e não colonizados quando se documenta zaragatoa nasal negativa para *MRSA*. Os doentes colonizados crónicos têm zaragatoa nasal positiva por método cromogénico após tentativa de descolonização recomendada na NOC 018/2014. Estes doentes não têm indicação para realizar zaragatoa nasal em internamentos posteriores¹² e são classificados como colonizados em internamentos subsequentes. Nos restantes doentes considerou-se desconhecido o estado de colonização.

Definiu-se infecção respiratória por *MRSA* quando estão documentados, no processo de internamento, a clínica, alterações sugestivas em telerradiografia do tórax e isolamento de *MRSA* em expetoração, secreções brônquicas e/ou hemocultura de duas amostras de sangue. Assumiu-se infecção urinária quando estão documentados em processo de internamento a clínica sugestiva de infecção urinária e isolamento de *MRSA* em urocultura e hemocultura. Considerou-se bacteriemia quando foi isolado *MRSA* em hemocultura de duas amostras de sangue periférico de dois membros.

As variáveis qualitativas são descritas de acordo com as suas frequências. As variáveis quantitativas são descritas como médias e respetivos desvios-padrão ou medianas (em caso de coeficiente de variabilidade > 50%). A comparação entre grupos, com base em variáveis qualitativas, foi feita com o teste *chi-quadrado*.

A comparação entre variáveis quantitativas e qualitativas foi feita com testes não paramétricos, nomeadamente teste de *Mann-Whitney*. Calculou-se *odds ratio* (OR) por Regressão Logística Binominal, com Intervalo de Confiança para 95%. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$. Realizou-se a análise estatística com *IBM SPSS Statistics Subscription*® versão 25.

/ Resultados

Caracterização da população internada

Foram revistos 613 episódios de internamento referentes ao período de 1 de janeiro de 2017 a 30 de junho de 2017, que correspondem a 532 doentes (dos quais, 54 tiveram dois internamentos, 12 tiveram três internamentos e 1 teve quatro internamentos). A maioria dos internamentos correspondeu a doentes do género feminino (n=320; 52,2%) com idade média de $77 \pm 15,1$ anos, sendo a mediana da demora de internamento 9 dias.

Identificou-se um ou mais fatores de risco para colonização por *MRSA* em 333 internamentos, o que corresponde a 54,3% do total de internamentos (333/613).

Dos internamentos em que se identificou um ou mais fatores de risco (n=333), 45,6% dos doentes correspondem a indivíduos do género masculino (152/333) (Gráfico I). Os fatores de risco para colonização por *MRSA* mais frequentemente descritos foram: *uso de antibiótico nos 6 meses precedentes* (59,5%; 198/333), *internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes* (52,6%; 175/333) e *residência em Lar* (52%; 173/333) (Tabela I). Identificou-se a mediana de fatores de risco para colonização por internamento como 2. Em 10 internamentos verificou-se que os doentes eram portadores crónicos, pelo que não tiveram indicação para realizar pesquisa por zaragatoa nasal. Realizou-se zaragatoa nasal em 60% (194/323) dos internamentos em que se documentou indicação para efetuar zaragatoa nasal* (Fig. I.). Considerou-se desconhecido o estado de colonização de 409 doentes.

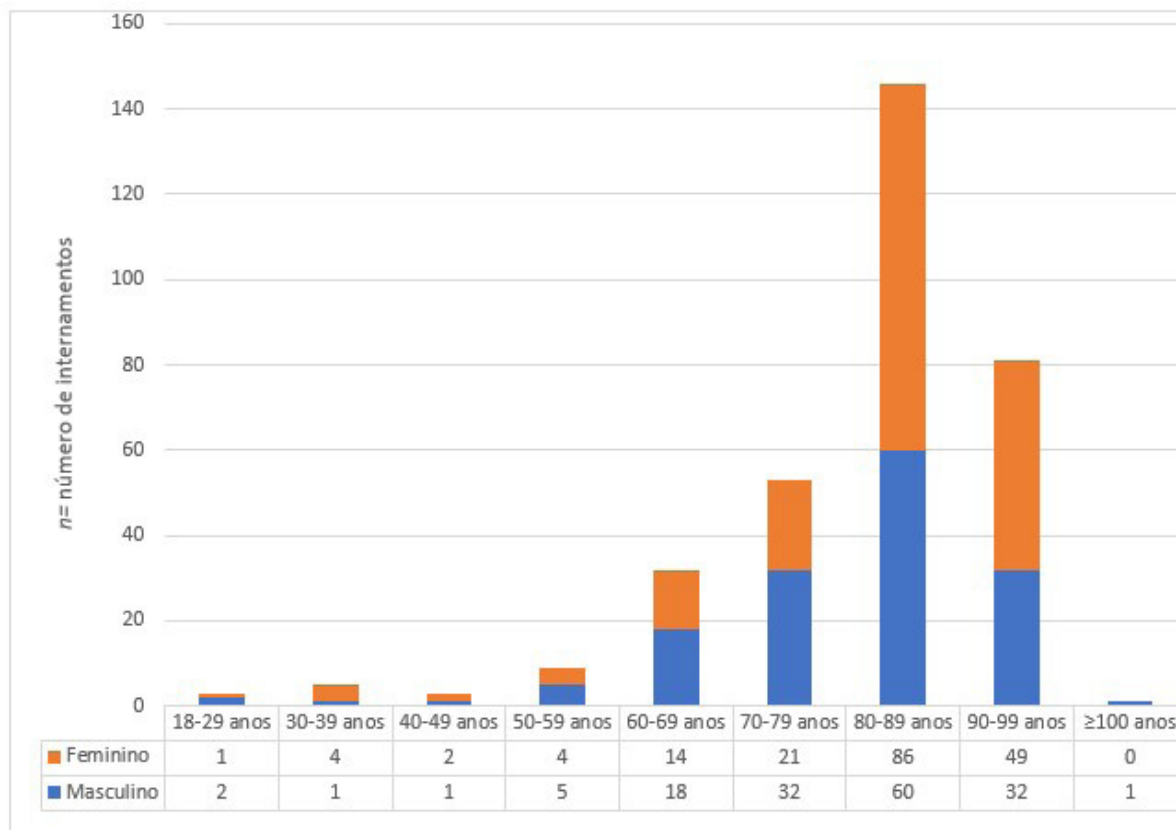


Gráfico I – Caracterização dos doentes internados por episódio de internamento com um ou mais fatores de risco para colonização

* Considerou-se que os doentes tinham indicação para realizar zaragatoa nasal quando se identificou um ou mais fatores de risco para colonização nasal durante o internamento (n=333), excluindo os doentes colonizados crónicos (n= 10). Portanto, considerou-se existir indicação para realização de zaragatoa nasal em 323 episódios de internamento.

TABELA I – NÚMERO DE EPISÓDIOS DE INTERNAMENTO EM QUE SE REGISTOU CADA FATOR DE RISCO (N= 333)	
FATOR DE RISCO	NÚMERO DE INTERNAMENTOS COM FR
Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes	198
Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes	175
Residência em Lar	173
Presença de feridas crónicas	51
Presença de dispositivos invasivos	49
Colonização prévia por MRSA	46
Internamento em Unidade de Cuidados Continuados	11
Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)	3
Hemodiálise (HD)	1

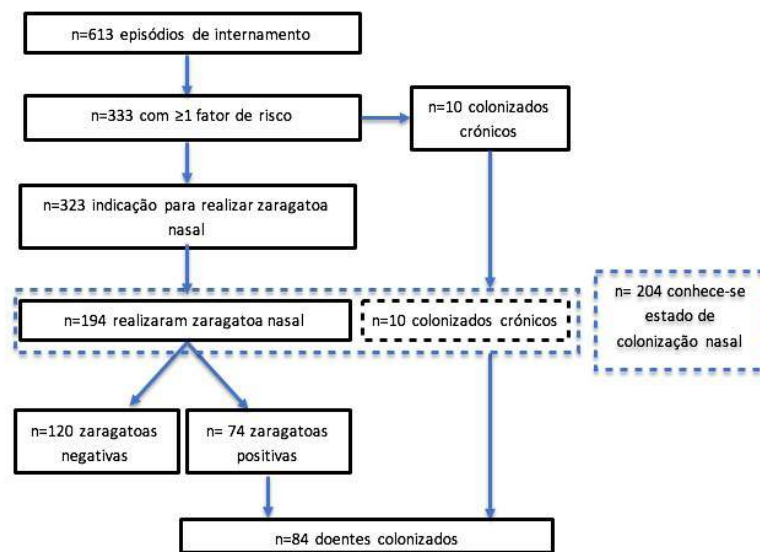


Figura I – Diagrama de organização do estudo

Determinou-se o estado de colonização dos doentes em 204 internamentos (194 que realizaram zaragatoa e os 10 correspondentes a portadores crónicos).

Avaliou-se a influência dos principais fatores de risco na colonização. Para isso documentou-se a frequência de cada fator de risco nos internamentos nos quais era conhecido o estado de colonização (Tabela II).

Documentou-se colonização em 84 doentes, dos quais 10 eram colonizados crónicos e 74 cujo resultado da zaragatoa foi positivo (Fig. I). A prevalência de colonização nasal nos doentes em que era conhecido o estado de colonização (n=204) foi de 41,2% (84/204). Dos 204 doentes em que se conhecia o estado de colonização,

verificou-se que os não colonizados (n=120) tiveram demora de internamento mediana de 9 dias e os colonizados (n=84) tiveram demora de internamento mediana de 10,5 dias (p=0,365).

Posteriormente avaliou-se a influência dos fatores de risco mais comuns na colonização através de Regressão Logística Binominal (Tabela III). Verificou-se que a *residência em Lar* (OR: 2,45; IC: 1,1-5,1; p=0,017), o *uso de antibiótico nos 6 meses precedentes* (OR: 2,24; IC: 1,1-4,7; p=0,035) e a *colonização prévia por MRSA* (OR: 7,32; IC: 3,1-17,3; p<0,001) aumentam a taxa de colonização por MRSA. Não se verificou aumento da probabilidade de colonização nos doentes que tiveram *internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes* (OR: 0,52; IC: 0,2-1,1; p=0,081) e *presença de feridas crónicas* (OR: 1,92; IC: 0,8-4,4; p=0,117).

TABELA II – NÚMERO DE INTERNAMENTOS NOS QUAIS SE CONHECIA O ESTADO DE COLONIZAÇÃO EM QUE SE DOCUMENTOU CADA FATOR DE RISCO (N=204)

FATOR DE RISCO	NÚMERO DE INTERNAMENTOS COM FR
<i>Residência em Lar</i>	142 (69,6%)
<i>Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	121 (59,3%)
<i>Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	116 (56,9%)
<i>Colonização prévia por MRSA</i>	41 (20,1%)
<i>Presença de feridas crônicas</i>	37 (18,1%)
<i>Presença de dispositivos invasivos</i>	29 (14,2%)
<i>Internamento em Unidade de Cuidados Continuados</i>	11 (5,4%)
<i>Permanência em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)</i>	2 (0,9%)
<i>Hemodiálise (HD)</i>	0 (0,0%)

TABELA III – INFLUÊNCIA DE CADA FATOR DE RISCO NA COLONIZAÇÃO POR MRSA

FATOR DE RISCO	ODDS RATIO	p=	IC 95%
<i>Uso de antibióticos superior a 48h nos 6 meses precedentes *</i>	2,24	0,035	1,1 – 4,7
<i>Internamento superior a 48h nos 6 meses precedentes</i>	0,52	0,081	0,2 – 1,1
<i>Residência em Lar *</i>	2,45	0,017	1,1 – 5,1
<i>Colonização prévia por MRSA *</i>	7,32	<0,001	3,1 – 17,3
<i>Presença de feridas crônicas</i>	1,92	0,117	0,8 – 4,4

Nota: Avaliou-se a influência de fatores de risco com $n \geq 30$ (Tabela II).

* Com significado estatístico, $p < 0,05$; R quadrado Nagelkerke = 0,253; IC: Intervalo de Confiança para 95%.

Documentou-se infecção por MRSA em 12 dos 204 internamentos em que se conhecia o estado de colonização dos doentes. Documentou-se infecção respiratória em 10 e infecção urinária em 2. Dos doentes com infecção respiratória, documentou-se bacteriemia em 3. Os doentes infetados tinham idades entre 70 e 99 anos. Destes, 10 estavam colonizados, o que corresponde a 11,9% (10/84) do total de colonizados. Os 2 doentes infetados mas não colonizados correspondem a 1,6% (2/120) dos não colonizados. Verificou-se que pode existir associação entre colonização nasal e infecção por MRSA ($p=0,002$) com *odds ratio* de 7,9 (IC 1,7-37,4; $p=0,008$).

Documentou-se infecção por MRSA em dois doentes em que se desconhecia o estado de colonização. Os dois doentes apresentavam um ou mais fatores de risco para colonização por MRSA, mas não eram colonizados crônicos e não foi realizada zaraçatoa nasal.

Faleceram durante o internamento 32 doentes, dos 204 em que era conhecido o estado de colonização. Destes, 14 estavam

colonizados e 18 não estavam colonizados. Faleceram 16,7% (14/84) dos doentes colonizados e 15% (18/120) dos não colonizados, sem diferença estatística entre grupos ($p=0,845$).

Dos 14 doentes colonizados que faleceram, em 3 a causa de morte foi infecção respiratória por MRSA. Não se registaram mortes por infecção por MRSA em doentes não colonizados (0/18). Os restantes doentes faleceram por outros motivos não relacionados com infecção por MRSA (29/32).

/ Discussão e limitações

Os resultados mostram que a população internada ($n=613$) estudada é envelhecida ($77 \pm 15,1$ anos) e que uma parte significativa (54,3%; 333/613) apresenta múltiplos fatores de risco para colonização.

A taxa de prevalência de colonização na população com fatores de risco foi de 41,2% (84/204). O valor é superior à incidência determinada pelo estudo de Carvalho *et al.*¹⁵ analisar os crité-rios,

implicações e possíveis estratégias. Material e Métodos: Recolha prospectiva de dados sobre os doentes admitidos num Serviço de Medicina em cinco semanas não consecutivas. Resultados: A amostra inclui 224 doentes, maioritariamente do género feminino, com média de idades de 76 anos. A maioria (60,3%).

Os fatores de risco para colonização mais frequentes são semelhantes aos descritos na literatura(16)at Hospital Geral de Santo Antonio (HGSA, embora se tenha documentado aumento do risco de colonização apenas para *residência em Lar e uso de antibiótico nos 6 meses progressos*. Também se documentou a associação entre colonização nasal por *MRSA* e infeção por *MRSA*. Não se verificou diferença significativa na mortalidade intra-internamento entre doentes colonizados e não colonizados.

É importante salientar que a prevalência calculada está subestimada por só ter sido realizada zaragatoa em 60% (n= 194/323) dos internamentos dos doentes com indicação para pesquisa de *MRSA*. Esta taxa resulta de falhas da aplicação do protocolo, pela não identificação de fatores de risco que motivem a realização de zaragatoa à entrada do internamento ou pela não realização da zaragatoa mesmo quando foram identificados fatores de risco. Os dados refletem a dificuldade de aplicação da norma nas enfermarias, dadas as limitações nos recursos humanos que impossibilitam a realização da zaragatoa no tempo adequado. Os dados alertam-nos também para a necessidade de formação contínua com vista a sensibilizar e aumentar a adesão dos profissionais. Salienta-se também que a regressão logística não foi ajustada para todas as variáveis (consideraram-se apenas os fatores de risco mais frequentes e não foram consideradas outras comorbilidades), pelo que o modelo estatístico não justifica a totalidade dos resultados obtidos.

Não obstante as limitações, consideramos que o trabalho contribui para o mapeamento epidemiológico a nível regional e nacional da colonização por *MRSA*, com implicações na saúde pública. Consideramos por isso importante a replicação deste estudo com o objetivo de comparação de prevalências.

/ Conclusões

O trabalho alerta para a importância que a pesquisa sistemática de *MRSA* em doentes com fatores de risco tem na prevenção de infeção em ambiente hospitalar. Os dados suportam que a *residência em Lar e o uso de antibiótico nos 6 meses progressos* são os principais fatores de risco que podem influenciar a colonização nasal.

Conflitos de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de financiamento

Os autores declaram a inexistência de fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Princípios Éticos, Direito à Privacidade e Consentimento Informado

Cumpriram-se os princípios éticos e legais consignados na Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000 e Fortaleza 2013), nas *Guidelines for Good Clinical Practice* da Organização Mundial da Saúde e o Regulamento Geral de Proteção de Dados 2016/679. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira. Garantiu-se o anonimato dos dados recolhidos.

/ Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Reproduction. 2009. 208 p.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470–85.
3. Almeida ST, Nunes S, Paulo ACS, Faria NA, de Lencastre H, Sá-Leão R. Prevalence, risk factors, and epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by adults over 60 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):593–600.
4. Hamdan-Partida A, González-García S, De La E, García R, Bustos-Martínez J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can persist in the throat. *Int J Med Microbiol*. 2018;15(1):19–26.
5. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1997;10(3):505–20.
6. Kim MW, Greenfield BK, Snyder RE, Steinmaus CM, Riley LW. The association between community-associated *Staphylococcus aureus* colonization and disease: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 21 de dezembro de 2018.
7. Naimi TS, Ledell KH, Como-sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Johnson SK, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Am Med Assoc*. 2003;290(22):2976–84.
8. Bhalla A, Aron DC, Donskey CJ. *Staphylococcus aureus* intestinal colonization is associated with increased frequency of *S. aureus* skin of hospitalized patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007;7(1):105.
9. Hetem DJ, Derde LPG, Empel J, Mroczkowska A, Orczykowska-Kotyła M, Kozińska A, et al. Molecular epidemiology of *MRSA* in 13 ICUs from eight European countries. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):45–52.
10. Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections in

western Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1 de Janeiro de 2007;39(1):6–13.

11. Uhlemann A-C, Dordel J, Knox JR, Raven KE, Parkhill J, Holden MTG, et al. Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community. *Proc Natl Acad Sci*. 6 de Maio de 2014;111(18):6738 LP–6743.

12. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Controlo de Colonização e Infecção por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) nos Hospitais e Unidades de Internamento de Cuidados Continuados Integrados. Direção-Geral de Saúde. 2015;1–24.

13. Andreatos N, Shehadeh F, Pliakos EE, Mylonakis E. The impact of antibiotic prescription rates on the incidence of RSA bloodstream infections: a county-level, U.S.-wide analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;10(5):522–6.

14. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. 2015. 1–120 p.

15. Carvalho AS, Monteiro FB, Cruz I, Monteiro N, Cardoso M, Mendes R, et al. Estudo Prospectivo de Colonização por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina um Serviço de

Medicina Interna: População, Factores de Risco e Implicações. Prospective Study of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in an Internal M. *Rev da Soc Port Med Interna*. 2014;24(3):208–16.

16. Amorim ML, Vasconcelos C, Oliveira DC, Azevedo A, Calado E, Faria NA, et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Colonization Among Patients and Healthcare Workers in a Portuguese Hospital: A Pre-intervention Study Toward the Control of MRSA. *Microb Drug Resist*. 2009;15(1):19–26.