



• U

C •

FMUC

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TOMÁS ROCHA BRANCO FERRÃO

***HÁ DIFERENÇAS NA DOENÇA INVASIVA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
METICILINA-RESISTENTE E METICILINA-SENSÍVEL?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. ANA BRETT

PROF. DOUTORA FERNANDA RODRIGUES

ABRIL 2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***HÁ DIFERENÇAS NA DOENÇA INVASIVA POR STAPHYLOCOCCUS  
AUREUS METICILINA-RESISTENTE E METICILINA-SENSÍVEL?***

**TOMÁS ROCHA BRANCO FERRÃO<sup>1</sup>**

**PROF. DOUTORA FERNANDA RODRIGUES<sup>1,2</sup>**

**DRA. ANA BRETT<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

<sup>2</sup> Unidade de Infeciologia e Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Morada Institucional do Orientador:**

Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,

Avenida Afonso Romão, Alto da Baleia.

3000-602, Coimbra

**E-mail do Orientador:**

anabrett@gmail.com

## ÍNDICE

Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução.....	6
Material e Métodos.....	7
Resultados.....	9
Demografia.....	9
Local de isolamento e diagnóstico.....	9
Resistências aos antibióticos.....	10
Fatores de risco.....	11
Tratamento e mortalidade.....	13
Infeções por SaMS e por SaMR.....	13
Demografia.....	13
Local de origem da amostra.....	14
Diagnósticos.....	14
Fatores de risco.....	15
Tratamento e mortalidade.....	16
Discussão.....	17
Conclusões.....	21
Agradecimentos.....	22
Referências.....	23

## RESUMO

**Introdução:** O *Staphylococcus aureus* (Sa) é uma causa frequente de infeções em idade pediátrica, que se podem apresentar sob a forma de doença invasiva (DISa), em infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) e também nas adquiridas na comunidade (IC). A resistência à meticilina é um problema em alguns países. O objetivo deste estudo foi caracterizar a DISa e avaliar se há diferenças quando é causada por Sa meticilina-resistente (SaMR) ou por Sa meticilina-suscetível (SaMS), num hospital pediátrico durante uma década.

**Métodos:** Estudo observacional transversal analítico com colheita retrospectiva de dados dos processos clínicos de crianças e adolescentes com diagnóstico de DISa (identificação de Sa num produto habitualmente estéril ou em pús de abcesso drenado cirurgicamente) no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra de 1/1/2008 a 31/12/2017. Foram avaliadas variáveis demográficas, clínicas, microbiológicas e mortalidade. Foram considerados fatores de risco para DISa: patologia crónica com visitas recorrentes ao hospital, institucionalização, diálise ou cateter de longa duração, hospitalização nos 12 meses prévios e cirurgia nos 6 meses prévios. A análise estatística foi realizada em SPSS 22®.

**Resultados:** Foram diagnosticados 232 casos de DISa, 121 (52,2%) IACS e 111 (47,8%) IC, com uma mediana de 24,5 casos/ano (IQR 6). A idade mediana foi de 3,2 anos (IQR 10,3). Sa foi detetado no sangue (45,1%), abcesso (39,3%), líquido peritoneal (4,9%), líquido pleural e líquido articular (4,1% cada), e fragmento ósseo (2,5%). Os diagnósticos foram: abcesso (40,5%), bacteriémia (16,4%), artrite/osteomielite (15,9%), infeção de catéter venoso central (CVC) (13,8%), infeção intra-abdominal (6,5%), pneumonia (4,3%) e sépsis (2,6%). Tiveram necessidade de internamento 80,2%. Eram SaMR 36/232 (15,5%), 31 IACS e 5 IC. Os SaMR estiveram mais frequentemente associados a IACS, a infeções de CVC e a pneumonia e os SaMS a abscessos. Todos receberam antibiótico e 51,3% tiveram também tratamento cirúrgico, sobretudo em infeções por SaMS. Não houve diferença na idade, hospitalização, mortalidade e complicações entre SaMS e SaMR. Seis faleceram, todos com IACS, 4 com doença oncológica, 4 SaMS e 2 SaMR.

**Discussão e conclusões:** A DISa tem-se mantido relativamente estável na última década, com predomínio de abscessos, infeções osteoarticulares e bacteriémia. A evolução foi favorável na maioria dos casos. As infeções por SaMR associaram-se mais frequentemente a IACS e à presença de fatores de risco, bem como a infeções de CVC e pneumonia. Os abscessos foram mais frequentes nas infeções por SaMS. Ambas tiveram evolução semelhante.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Staphylococcus aureus*, Resistência à meticilina, Doença invasiva

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *Staphylococcus aureus* (SA) is a common cause of infection in paediatrics, that can present as invasive disease, either as healthcare-associated (HAI) or increasingly as community acquired (CA) infections. Methicillin resistance is a problem in some countries. This study aimed to characterise SA invasive disease and determine if there are differences between methicillin-resistant SA (MRSA) or methicillin-susceptible SA (MSSA), in a paediatric hospital during a decade.

**Methods:** Observational cross-sectional analytical study with retrospective data collection of the clinical files of paediatric patients diagnosed with SA invasive disease (identification of SA in a normally sterile biologic product or in a surgically drained abscess) in Hospital Pediátrico of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra from 1/1/2008 to 31/12/2017. Demographic, clinical and microbiological data, and outcome were evaluated. Risk factors for invasive disease included: chronic disease with recurrent hospital visits, living in an institution, dialysis or long-term catheter, hospitalisation in the previous 12 months and surgery in the previous 6 months prior to sample collection. Statistical analysis was done using SPSS 22®.

**Results:** 232 cases of SA invasive disease were diagnosed, 121 (52,2%) HAI and 111 (47,8%) CA, with a median of 24,5 cases/year (IQR 6). Median age was 3,2 years (IQR 10,3). SA was found in blood (45,1%), abscess (39,3%), peritoneal fluid (4,9%), pleural and joint fluid (4,1% each) and bone biopsy (2,5%). Diagnosis were: abscess (40,5%), bacteremia (16,4%), arthritis/osteomyelitis (15,9%), central venous catheter (CVC) infection (13,8%), intra-abdominal infection (6,5%), pneumonia (4,3%) and sepsis (2,6%). 80,2% required hospitalisation. 36/232 (15,5%) were MRSA, 31 HAI and 5 CA. MRSA was more frequently associated with HAI, CVC infection and pneumonia, and MSSA with abscesses. All received antibiotic and 51,3% surgical treatment, mainly children with MSSA. There was no significant difference between MSSA and MRSA regarding age, hospitalisation, mortality and complications. Six died, all with HAI: 4 had cancer, 4 had MSSA and 2 MRSA.

**Discussion and conclusions:** SA invasive infections have remained relatively stable during the last decade, with predominance of soft tissue, bone and joint infections and bacteraemia. Outcome was favourable in most cases. MRSA infections were more frequently associated with HAI and presence of risk factors, as well as CVC infection and pneumonia. Abscesses were more frequent in infections by MSSA. Both had similar outcomes.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, Methicillin-Resistance, Invasive disease

## INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* (Sa) é uma bactéria gram-positiva, aeróbia facultativa, que causa frequentemente doença no Homem.<sup>1</sup> É um microrganismo comensal na cavidade nasal em cerca de 20% a 30% dos indivíduos saudáveis, e a principal causa de infeções da pele e tecidos moles. Pode também causar doença invasiva (DI) como osteomielite, artrite séptica, infeções de dispositivos médicos, bacteriemia e infeções pleuropulmonares.<sup>1-3</sup>

Estas infeções ocorrem em todas faixas etárias, sendo habitualmente mais graves em crianças, idosos, imunocomprometidos e doentes com outras comorbilidades.<sup>4</sup> Nos países desenvolvidos, a incidência é maior nos extremos de idade.<sup>4</sup>

As resistências aos antimicrobianos constituíram um problema desde o início da sua utilização em larga escala. A metilina foi introduzida na prática clínica em 1959 e, dois anos mais tarde, já havia infeções nosocomiais resistentes a este antibiótico (Sa metilina-resistente - SaMR).<sup>4,5</sup> O desenvolvimento de resistências deve-se à capacidade das estirpes adquirirem material genético de outras espécies ou estirpes, possibilitando, por exemplo, a produção de beta-lactamases ou a existência de recetores sem afinidade para o antibiótico, como ocorre com a resistência à penicilina e à metilina, respetivamente.<sup>6</sup>

Até aos anos 90, estas estirpes resistentes à metilina estavam presentes em infeções associadas aos cuidados de saúde (SaMR-IACS).<sup>2</sup> No final dessa década e no início dos anos 2000, constatou-se o aparecimento gradual de vários clones de SaMR causadores de infeção adquirida na comunidade (SaMR-IC).<sup>2</sup> Habitualmente, os SaMR são mais prevalentes nas IACS, e apresentam frequentemente resistência a outros antimicrobianos.<sup>7</sup>

O tratamento empírico das infeções por Sa deverá ser adequado ao tipo de infeção e ao local onde a mesma foi adquirida, tendo em conta as taxas de resistência existentes.<sup>8</sup> Deste modo, as normas de orientação terapêutica devem ser adequadas às resistências locais ou regionais e atualizadas com a devida regularidade.<sup>9</sup>

Foi objetivo deste estudo caracterizar os casos de DI por Sa (DISa) nos últimos dez anos num hospital pediátrico, bem como comparar as infeções causadas por SaMR e Sa metilina-suscetíveis (SaMS) quanto aos fatores de risco, gravidade e evolução.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuado um estudo observacional, transversal, analítico, com colheita retrospectiva de dados, recorrendo aos registos informáticos dos processos clínicos. A amostra populacional consistiu em todos os doentes que recorreram ao Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), a quem foi efetuada colheita de material biológico no qual foi isolado Sa, durante um período de 10 anos (1 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017).

O HP-CHUC é um hospital de nível III da região Centro de Portugal, com uma área de influência que abrange cerca de 2 800 000 habitantes, dos quais cerca de 330 000 são crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Apresenta uma média anual de mais de 60 000 observações no Serviço de Urgência e cerca de 4000 internamentos. Até 2011, a faixa etária abrangida era até aos 13 anos. Desde fevereiro desse mesmo ano, a faixa etária foi alargada até aos 18 anos.

Os resultados microbiológicos foram fornecidos pelo Laboratório de Patologia Clínica do CHUC. Definiu-se como DISa os casos com cultura positiva para Sa em material biológico habitualmente estéril (sangue, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular e biópsia óssea) ou em pús de abcesso colhido com técnica assética, em bloco operatório. As estirpes foram classificadas como SaMR ou SaMS consoante a presença ou ausência, respetivamente, de resistência à oxacilina no teste de suscetibilidade a antibióticos.

Para cada caso, foram analisados dados demográficos, fatores de risco para DISa, dados microbiológicos, tratamento, ocorrência de complicações e mortalidade.

Definiram-se quatro grupos etários: lactente, dos 0 aos 24 meses de vida; criança em idade pré-escolar, dos 2 anos aos 5 anos; criança em idade escolar, dos 6 aos 10 anos; e adolescente, dos 11 aos 18 anos de idade.

Foram considerados fatores de risco para DISa: patologia crónica com visitas recorrentes ao hospital, institucionalização, diálise ou catéter de longa duração, internamento nos 12 meses prévios à colheita, infeção prévia por SaMR e cirurgia nos seis meses prévios à colheita.

As infeções foram classificadas em adquiridas na comunidade (IC) e associadas aos cuidados de saúde (IACS). Consideram-se IACS todos os casos em que o Sa foi isolado em colheitas

realizadas em doentes com mais de 48 horas de internamento ou se presença de um ou mais dos fatores de risco mencionados.

As infeções por SaMS e SaMR foram comparadas em relação a dados demográficos, diagnóstico e evolução.

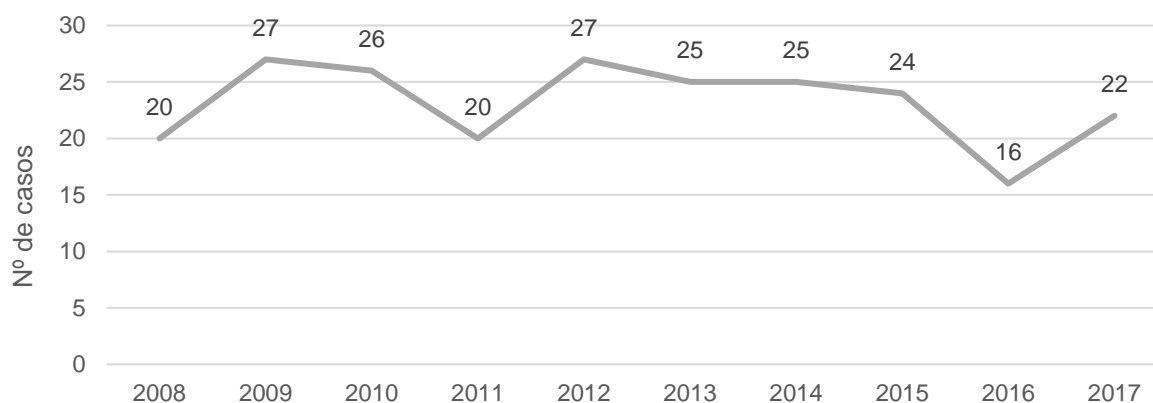
A análise estatística dos dados foi realizada com o software *Statistical Package for the Social Sciences*®, versão 22 (SPSS, Chicago, IL). Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk ( $p=0,05$ ) para averiguar a normalidade. Para a análise das variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram analisadas através de frequências absolutas e relativas. Para comparar variáveis quantitativas sem distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal, utilizou-se o teste T-Student. Considerou-se o nível de significância estatística em  $p<0,05$ .



## RESULTADOS

### Demografia

Nos dez anos do estudo foram identificados 232 casos de DISa. O número anual de casos manteve-se relativamente estável, com uma mediana de 24,5 casos/ano (IQR 6) (Figura 1).



**Figura 1.** Distribuição anual dos casos de DISa de 2008 a 2017 (n= 232).

A colheita dos produtos biológicos ocorreu no serviço de urgência (SU) (74; 31,9%), na consulta externa (18; 7,8%) e no internamento (140; 60,3%).

Dos 232 casos identificados, 120 (51,7%) eram do sexo masculino. A mediana de idades foi de 3,2 anos (IQR 10,3), com mínimo de um dia e máximo de 17,9 anos. Quanto à distribuição por faixa etária, 89 (38,4%) dos casos ocorreram em lactentes, 58 (25%) em crianças em idade pré-escolar, 26 (11,2%) em idade escolar e 59 (25,4%) em adolescentes.

### Local de isolamento e diagnóstico

A tabela I apresenta o produto biológico no qual foi isolado o Sa. Em 12 casos (5%) foi identificado em mais do que um produto biológico. A maioria dos casos correspondeu à presença de Sa no sangue (45,1%) e em pús de abscesso (39,3%).

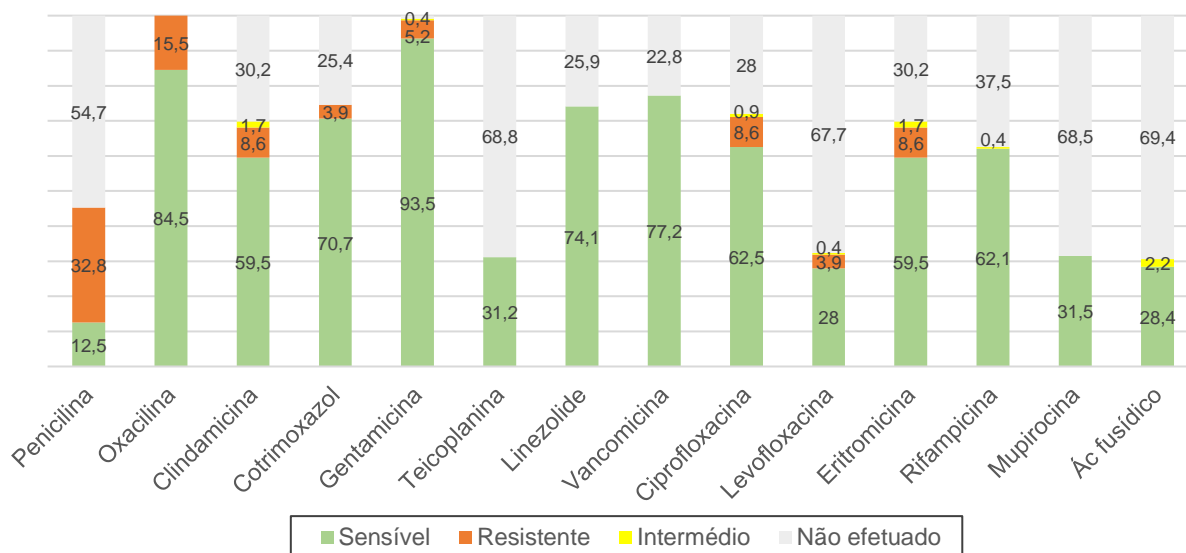
**Tabela I.** Produtos biológicos com isolamento de Sa de 2008 a 2017 (n= 232; em 12 casos Sa foi isolado em mais de um produto biológico).

Produto biológico	n (%)
Sangue	110 (45,1%)
Drenagem de abscesso	96 (39,3%)
Líquido peritoneal	12 (4,9%)
Líquido pleural	10 (4,1%)
Líquido articular	10 (4,1%)
Fragmento ósseo	6 (2,5%)

De acordo com a clínica e local de isolamento do Sa, foram realizados os seguintes diagnósticos: 94 (40,5%) abscesso, 38 (16,4%) bacteriemia isolada, 37 (15,9%) artrite/osteomielite, 32 (13,8%) infecção de catéter venoso central (CVC), 15 (6,5%) infecções intra-abdominais, 10 (4,3%) pneumonia e seis (2,6%) casos de sépsis. Os casos de artrite/osteomielite e infecções intra-abdominais foram considerados como diagnóstico quer estivessem associados ou não a bacteriemia concomitante. Das 96 drenagens de abscesso, foi drenado um abscesso de localização óssea e outro de localização articular, tendo sido estabelecido o diagnóstico de osteomielite e de artrite, respetivamente.

### Resistências aos antibióticos

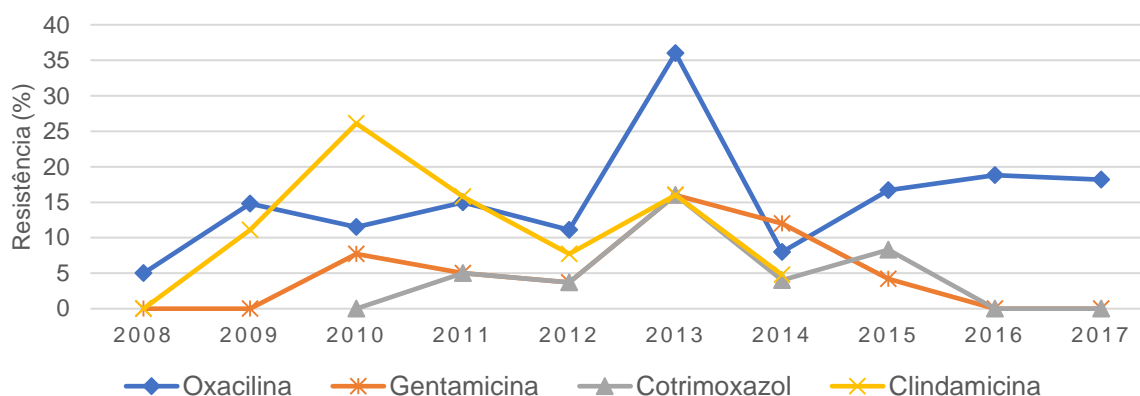
A Figura 2 apresenta os resultados dos testes de suscetibilidade aos antibióticos (TSA) (%).



**Figura 2.** Suscetibilidade antibiótica dos Sa, com percentagem relativa a todas as amostras estudadas, de 2008 a 2017 (n= 232).

Relativamente à taxa de resistência adaptada, isto é, excluindo os casos em que não foi realizado TSA (%), destacam-se 72,4% com resistência à penicilina, 12,3% à clindamicina e à eritromicina, 11,9% à ciprofloxacina e 5,2% à gentamicina e ao cotrimoxazol, O ácido fusídico apresentava 7,2% de suscetibilidade intermédia. Não foi observada resistência à vancomicina, linezolid e mupirocina.

Na figura 3 é apresentada a evolução do padrão de resistência aos principais antibióticos ao longo dos anos do estudo.



**Figura 3.** Evolução da resistência de Sa aos principais antibióticos, de 2008 a 2017.

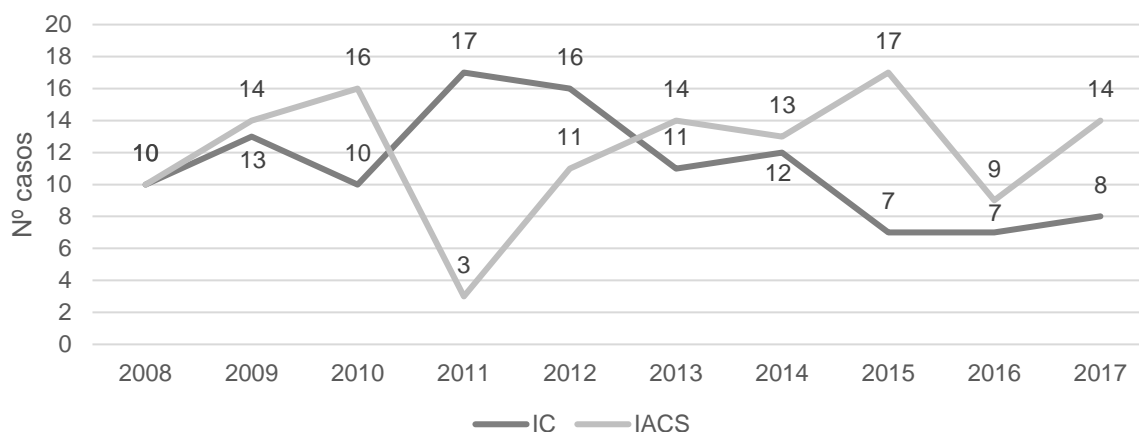
Em 2013 verificou-se um aumento no número de casos com resistência aos principais antimicrobianos, correspondendo a 10 casos. Excetuando um caso, cujo diagnóstico foi de infecção intra-abdominal, todos corresponderam a infecções de CVC. Oito dos 10 casos apresentavam fatores de risco: cinco tinham doença crónica (todos com um ou mais fatores de risco adicional: internamento/cirurgia prévios, catéter e/ou sob diálise), dois com internamento prévio e um sob diálise peritoneal. Os dois casos sem fatores de risco corresponderam a abscessos em recém-nascidos, um SaMR e outro resistente à clindamicina.

### Fatores de risco

Dos 232 casos de DISa, 109 (47%) apresentavam fatores de risco: 88 (38%) tinham doença crónica com visitas frequentes ao hospital, 138 (59,5%) hospitalização nos 12 meses prévios e 50 (21,6%) tinham sido submetidos a cirurgia nos seis meses anteriores. A existência de infecção ou colonização prévia por SaMR foi descrita em cinco casos (2,2%) e a realização de diálise ou presença de catéter de longa duração em 66 (28,4%). Dois casos (0,9%) residiam

numa instituição, e outros dois apresentavam contacto com familiar/pessoa com fatores de risco. Em 80% dos doentes estava descrito mais do que um fator de risco.

Dos 232 casos, 121 (52,2%) foram considerados IACS e os restantes 111 (47,8%) IC. Na distribuição anual, o número de IACS foi superior às IC com exceção de 2011 e 2012, nos quais a maior parte dos casos de DISa se deveu a IC (Figura 4).



**Figura 4.** Distribuição anual de IC e IACS, de 2008 a 2017 (n= 232).

A tabela II apresenta a resistência aos principais antibióticos no grupo das IC e IACS, verificando-se que estas são mais frequentes, de forma estatisticamente significativa, no grupo das IACS.

**Tabela II.** Resistência aos principais antibióticos em cada um dos grupos, IC e IACS, de 2008 a 2017 (n= 232).

Antibiótico	IC resistentes/total (%)	IACS resistentes/total (%)	p
<b>Oxacilina</b>	5/106 (4,7)	31/90 (34,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Gentamicina</b>	1/111 (0,9)	11/119 (9,2)	<b>0,012</b>
<b>Clindamicina</b>	6/82 (7,3)	14/80 (17,5)	<b>0,016</b>
<b>Cotrimoxazol</b>	0/85 (0)	9/88 (10,2)	<b>0,008</b>

Nota: valores totais referentes ao total de amostras testadas para cada antibiótico

## Tratamento e mortalidade

Todos as crianças receberam tratamento antibiótico e 186 (80,2%) necessitaram de internamento.

Foram submetidos a cirurgia 119 (51,3%): 94 (100%) abscessos, 14 (14/37; 37,8%) casos de artrite/osteomielite, seis (6/15; 40%) infecções intra-abdominais e cinco (5/10; 50%) pneumonias.

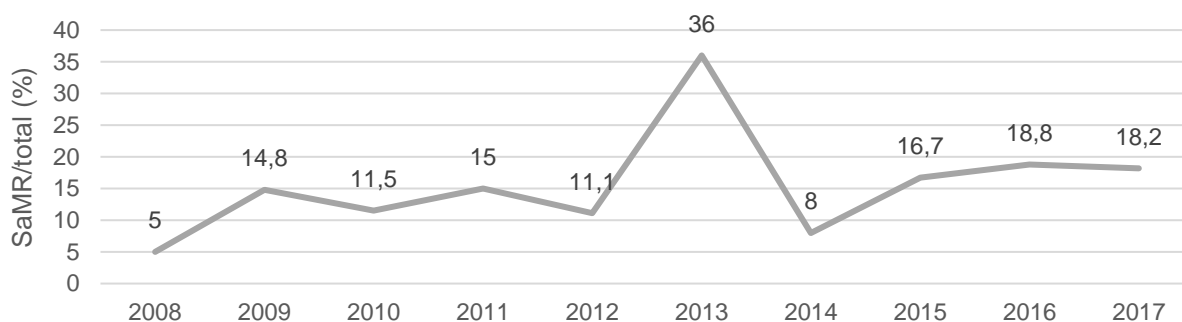
A mortalidade foi de seis casos (2,6%): todos IACS (quatro dos casos apresentavam dois ou mais fatores de risco), e quatro tinham doença oncológica.

## Infeções por SaMS e por SaMR

### Demografia

Dos 232 casos de DISa, 36 (15,5%) foram causadas por SaMR.

A média da proporção anual de SaMR foi de 15,5% (IC 95%: 9,8%-21,2%), correspondendo a uma mediana de três casos/ano (IQR 1), muito inferior à mediana de casos de SaMS que foi de 19,5 casos/ano (IQR 6). A figura 5 mostra a evolução da proporção de casos de DISa por SaMR ao longo do estudo. Observou-se um aumento no número de casos em 2013 (nove casos), tendência essa que não se manteve, verificando-se, no entanto, que nos últimos três anos existe uma proporção ligeiramente superior à verificada nos primeiros anos do estudo.



**Figura 5.** Evolução da proporção anual (%) de casos de SaMR (n=36), de 2008 a 2017 (n= 232).

A Tabela III compara os dados demográficos dos dois grupos de doentes: SaMS e SaMR, não se observando diferenças estatisticamente significativas entre ambos.

**Tabela IV.** Dados demográficos dos grupos DISaMS e DISaMR, de 2008 a 2017 (n= 232).

	<b>SaMS (n=196)</b> <b>N (%)</b>	<b>SaMR (n=36)</b> <b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	98 (50%)	22 (61,1%)	0,220
<b>Idade</b>			
<b>Mediana (IQR, mín-máx)</b>	3A (10, 1d-17A)	2A (13, 4d-16A)	0,751
<b>Lactente</b>	72 (36,7%)	17 (47,2%)	0,234
<b>Pré-escolar</b>	51 (26%)	7 (19,4%)	0,402
<b>Idade escolar</b>	25 (12,8%)	1 (2,8%)	0,081
<b>Adolescente</b>	48 (24,5%)	11 (30,6%)	0,442

Legenda: d – dias, A – anos.

#### Local de origem da amostra

Relativamente ao local onde foi efetuada a colheita da amostra, 67 (34,2%) dos SaMS foram colhidos no SU, 16 (8,2%) na consulta externa e 113 (57,6%) no internamento. Quanto às colheitas positivas para SaMR, sete (19,4%) tiveram origem no SU, duas (5,6%) na consulta externa e 27 (75%) no internamento. Não se verificou relação entre o local de origem da amostra e o facto de se tratar de SaMS ou SaMR ( $p=0,146$ ). Não se verificou, adicionalmente, relação entre o tipo de enfermaria (enfermaria cirúrgica, médica ou unidade de cuidados intensivos) e a resistência à metilina ( $p=0,10$ ).

#### Diagnósticos

A tabela IV contém a lista de diagnósticos em cada um dos grupos (SaMS e SaMR).

Em ambos, a maioria dos diagnósticos foram abscessos e bacteriémia. No entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre o número de casos de abscesso (mais frequente no grupo SaMS) e a infeção de CVC e pneumonia (mais frequente no grupo SaMR).

**Tabela IV.** Diagnósticos em cada um dos grupos DISaMS e DISaMR, de 2008 a 2017 (n= 232).

<b>DIAGNÓSTICO SIMPLIFICADO</b>	<b>SaMS (n=196) n (%)</b>	<b>SaMR (n=36) n (%)</b>	<b>p</b>
Abcesso	86 (43,9%)	8 (22,2%)	<b>0,015</b>
Bacteriemia	29 (14,8%)	9 (25%)	0,153
Artrite/osteomielite*	34 (17,3%)	3 (8,3%)	0,175
Infeção de cateter venoso central	23 (11,7%)	9 (25%)	<b>0,026</b>
Infeções intra-abdominais*	13 (6,6%)	2 (5,6%)	0,809
Pneumonia	6 (3,1%)	4 (11,1%)	<b>0,029</b>
Sépsis	5 (2,6%)	1 (2,8%)	0,937

\*independentemente de apresentarem concomitantemente bacteriemia

#### Fatores de risco

As IACS foram mais frequentes no grupo SaMR (86,1%) em comparação com o grupo SaMS (45,9%) ( $p < 0,001$ ).

Não houve diferença na hospitalização (SaMR 88,9% vs SaMS 78,5%,  $p = 0,150$ )

A presença de fatores de risco para doença invasiva foi significativamente superior no grupo SaMR (83,3%) quando comparado com o grupo SaMS (40,3%) ( $p < 0,001$ ).

A tabela V apresenta a presença de fatores de risco nos dois grupos. No grupo SaMR são mais frequentes a presença de doença crónica, internamento nos últimos 12 meses, infeção/colonização prévia com SaMR e diálise ou catéter permanente.

**Tabela V.** Comparação entre os diferentes fatores de risco nos grupos SaMS e SaMR de 2008 a 2017 (n=232; uma criança pode ter mais do que um fator de risco)

<b>FATORES DE RISCO</b>	<b>SaMS (n=196) n (%)</b>	<b>SaMR (n=36) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Doença crónica com visitas frequentes ao hospital</b>	63 (32,1%)	25 (69,4%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Internamento nos 12 meses prévios</b>	58 (29,6%)	24 (66,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirurgia nos 6 meses anteriores</b>	39 (19,9%)	11 (30,6%)	0,174
<b>Infeção/colonização prévia por SaMR</b>	1 (0,5%)	4 (11,1%)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Diálise ou catéter permanente</b>	48 (24,5%)	18 (50%)	<b>0,004</b>
<b>Institucionalizado</b>	2 (1%)	0 (0%)	0,261
<b>Contacto com familiar/pessoa com fatores de risco</b>	2 (1%)	0 (0%)	0,169

#### Tratamento e mortalidade

Relativamente ao tratamento, houve uma maior proporção de casos de SaMS submetidos a cirurgia (108; 55,1%), quando comparado com os casos com infeção por SaMR (11; 30,6%) ( $p < 0,05$ ). Comparando a via de administração da antibioticoterapia, não se verificou diferença entre os dois grupos ( $p = 0,464$ ).

A antibioticoterapia foi ajustada durante o tratamento em 29 (14,8%) dos casos de SaMS e 10 (27,8%) dos de SaMR ( $p = 0,191$ ),

Os principais motivos de ajuste do tratamento foram o conhecimento do microrganismo e do TSA em 15 (51,7%) casos de SaMS e nove (90%) de SaMR, ou a ausência de resposta clínica em seis (20,7%) dos casos de SaMS. As principais alterações foram a redução do número de antibióticos prescritos empiricamente (principalmente quando o tratamento empírico incluía cobertura para outras bactérias) e/ou modificação para terapêutica com cobertura adequada (alteração para flucloxacilina se SaMS e para vancomicina ou clindamicina se SaMR).

Em relação à mortalidade, dos seis casos, quatro (2,1%) eram SaMS e dois (5,6%) SaMR ( $p = 0,243$ ).



## DISCUSSÃO

Este estudo caracteriza os casos de DISa em idade pediátrica, incluindo os abscessos com colheita asséptica, assim como tanto IC como IACS causadas por SaMS e SaMR. Têm sido realizados recentemente alguns estudos noutros países, mas analisando apenas alguns destes pontos e não o seu conjunto.

Ao longo dos primeiros anos deste estudo, o número de casos de DISa manteve-se relativamente estável. No entanto, verifica-se que há uma tendência de aumento no número global de casos.

A idade mediana foi de 3 anos, próximo do obtido num estudo multicêntrico norte-americano (idade média de 2,1 anos).<sup>10</sup> Foi mais frequente em crianças com menos de um ano de idade, o que também se verificou em outros estudos.<sup>10,11</sup> O Sa é um agente bacteriológico importante nos casos de sépsis tardia em recém-nascidos em unidades de cuidados intensivos, sobretudo quando presente acesso vascular.<sup>12</sup> Também a vulnerabilidade imunológica desta faixa etária poderá ser uma possível explicação para uma maior incidência neste grupo etário.<sup>13</sup>

Não houve predomínio de género, com 51,7% dos casos a ocorrerem no sexo masculino, o que vai ao encontro ao obtido noutras séries,<sup>10,11,14</sup> embora em duas delas o sexo masculino tivesse uma percentagem próxima dos 60%.<sup>10,11</sup>

A maior parte dos diagnósticos correspondeu a quadros de abscesso ou bacteriémia. Relativamente aos abscessos, este achado era expectável uma vez que o Sa é o agente etiológico mais frequente nesta patologia.<sup>15</sup> No que concerne aos casos de infeção no sangue, uma revisão de bacteriémia nosocomial em idade pediátrica em 49 centros hospitalares, de 1995 a 2001, mostrou que Sa foi o quarto microrganismo mais frequentemente isolado,<sup>7</sup> demonstrando a relevância desta bactéria nestas infeções.

Quanto à resistência antibiótica, para além dos 36 (15,5%) casos de resistência a oxacilina, a maior taxa de resistência foi à penicilina (72,4%), expectável tendo em conta a resistência generalizada do Sa a este antibiótico por produção de beta-lactamases.<sup>6,16</sup>

Ao longo do período em estudo, a proporção de resistências aos principais antibióticos (oxacilina, gentamicina, clindamicina e cotrimoxazol) foi variando, tendo apresentado um pico em 2013 mas sendo inferior desde então. Verificou-se recentemente noutras séries de IC e IACS um padrão crescente de resistência à clindamicina e ao cotrimoxazol.<sup>11,15-17</sup> No entanto, apesar deste aumento, as taxas de resistência descritas não são muito elevadas, correspondendo, em 2014, a 14% à clindamicina e 2,6% ao cotrimoxazol,<sup>16</sup> semelhante ao

descrito neste estudo. Relativamente à resistência observada neste estudo à ciprofloxacina (11,9%) e gentamicina (5,2%), esta foi semelhante ao verificado em Barcelona, enquanto à eritromicina (12,3%) foi inferior aos 21% registados de 2006 a 2012 nesse estudo.<sup>11</sup>

Quando se compararam as IC com as IACS em termos de resistência aos antibióticos, verificou-se, na globalidade, uma maior resistência à oxacilina ( $p<0,001$ ), gentamicina ( $p=0,012$ ), clindamicina ( $p=0,016$ ) e cotrimoxazol ( $p<0,05$ ) no grupo das IACS. Numa das casuísticas americanas, verificou-se uma maior prevalência de resistência nas IACS, de forma significativa, apenas em relação à oxacilina e clindamicina.<sup>16</sup>

Neste estudo não foi testada a presença de leucocidina de Panton-Valentine (PVL). A PVL é uma toxina produzida pelo Sa capaz de causar hemólise, necrose da pele, e agravar a resposta inflamatória sistémica.<sup>6</sup> Está descrito que a alta virulência de algumas estirpes de Sa está associada à presença do gene *pvl* que codifica esta leucocidina.<sup>18</sup> Este gene é mais prevalente no SaMR do que no SaMS, sobretudo no SaMR-IC<sup>18</sup>, com autores a referirem-no como universal neste grupo.<sup>19</sup> Quando o Sa apresenta capacidade de produzir PVL, a infeção apresenta habitualmente uma gravidade clínica marcadamente superior.<sup>6,18</sup>

A presença de um ou mais dos fatores de risco definidos ocorreu em 47% dos casos, valor semelhante ao estudo de Barcelona (43,1%).<sup>11</sup> Importa referir que nem sempre é possível comparar estes dados com outros estudos, uma vez que a definição de fatores de risco apresenta alguma variabilidade.

Não houve predomínio marcado de IACs (52,2%) em relação a IC. Esta proporção foi semelhante à obtida no estudo australiano (49%)<sup>14</sup> e num estudo multicêntrico norte-americano (41,4%)<sup>10</sup> mas bastante superior ao evidenciado em dois outros estudos, um de Israel com 34%<sup>20</sup> e o catalão, com 29%.<sup>11</sup>

Como esperado, todos os casos de DISa receberam antibioticoterapia e a taxa de internamentos (80,2%) foi inferior à do estudo multicêntrico norte-americano, onde atingiu os 91,2%.<sup>10</sup> Este achado pode dever-se ao facto do presente estudo ter incluído casos de abscesso, cuja baixa gravidade poderá não justificar internamento, com drenagem em ambiente hospitalar e antibioticoterapia em ambulatório.

Cerca de metade dos casos foram submetidos a cirurgia ou técnicas invasivas terapêuticas, semelhante ao estudo australiano,<sup>14</sup> principalmente nos casos de abscesso. Relativamente ao predomínio de abscessos, este achado era expectável tendo em conta que a sua drenagem era critério de inclusão como DISa e é a opção terapêutica para tratamento deste tipo de infeções.<sup>15</sup> O segundo diagnóstico mais frequentemente submetido a cirurgia correspondeu

ao grupo da artrite/osteomielite. A percentagem submetida a procedimento cirúrgico (37,8%) foi próxima do verificado na casuística norte-americana (33,2%).<sup>21</sup>

A evolução foi favorável na grande maioria dos casos e a mortalidade baixa e próxima da observado em dois estudos recentes,<sup>10,20</sup> mas inferior a outros dois com 9,6% e 13,8%.<sup>11,22</sup>

Os resultados deste estudo confirmam os resultados de outros no que concerne ao predomínio de SaMS sobre o SaMR como agente etiológico envolvido na DISa.<sup>7,11,14,16,20-23</sup> A proporção anual de SaMR aumentou ligeiramente desde o início do estudo, incluindo um pico difícil de justificar em 2013. Esta tendência crescente na última década é semelhante em outras casuísticas,<sup>10,11,14</sup> contrastando no entanto com alguns estudos em que se verificou a diminuição da incidência de SaMR.<sup>2,16</sup>

A proporção de SaMR na totalidade do intervalo estudado (15,5%) foi semelhante ao obtido em Israel (15%),<sup>20</sup> mas superior ao verificado em Barcelona de 8%,<sup>11</sup> todos em idade pediátrica. Verificou-se neste e noutros estudos<sup>20,24</sup> uma menor incidência de infeções invasivas por SaMR quando comparado com vários estudos realizados nos EUA.<sup>2,16,21,23,25</sup> Nestes, a incidência foi superior mas aparenta estar a diminuir, embora alguns incluam idades não pediátricas.<sup>2,16,21,23,25</sup>

A mediana de idades dos casos de SaMS foi superior aos de SaMR, o que se assemelha com um estudo norte-americano,<sup>23</sup> embora não se tenha verificado correlação estatisticamente significativa.

A resistência à oxacilina foi independente dos fatores demográficos estudados como sexo, tal como noutro estudo,<sup>22</sup> e faixa etária, o que por sua vez contrasta com outros estudos que mostraram uma maior incidência em idades inferiores, sobretudo antes dos 3 anos de idade.<sup>11,22,23,26</sup>

Em termos de diagnóstico, o SaMS foi mais prevalente apenas nos casos de abscesso, o que contrasta com o estudo de São Francisco, em que os SaMR foram mais prevalentes neste tipo de infeção.<sup>23</sup>

Embora o Sa seja raramente agente causador de pneumonia,<sup>27,28</sup> tendo representado apenas 4% dos diagnósticos no presente estudo, foi um diagnóstico mais prevalente no grupo com SaMR do que com SaMS ( $p=0,029$ ). Um estudo realizado no Texas evidenciou uma prevalência de 74% de SaMR em 117 casos de pneumonia estafilocócica,<sup>17</sup> o que alerta para a importância do SaMR como causa de pneumonia, já evidente noutra publicação relativa a idades não pediátricas.<sup>29</sup> O SaMR esteve também mais associado a infeções de CVC, o que

é coincidente com outros estudos,<sup>30,31</sup> e demonstra a relevância deste agente em contextos clínicos graves que necessitam de um acesso central.

A DISa foi mais frequentemente observada como IACS no grupo do SaMR ( $p < 0,001$ ), o que demonstra a prevalência elevada deste agente como etiologia deste tipo de infeções, já verificada noutras séries.<sup>10,20</sup> Como era expectável, a presença de fatores de risco foi também mais prevalente neste grupo ( $p < 0,001$ ). No entanto, existem autores que verificaram uma inversão desta tendência.<sup>19</sup> Estes resultados mostram a importância de ações com impacto no risco e consequente controlo de infeções por SaMR, sobretudo em crianças em contexto de cuidados de saúde. Não só devem ser cumpridos os cuidados de higiene pelos profissionais de saúde, mas também medidas adequadas de isolamento no ambiente hospitalar.<sup>32</sup> Existem também defensores da descolonização nasal do MRSA, muitas vezes efetuada, com recurso a antibiótico tópico.<sup>3,33,34</sup>

A colonização ou infeção prévias por SaMR foi descrita em 2,2% dos casos, e foi mais prevalente nos casos de SaMR ( $p < 0,001$ ), o que está de acordo com o risco acrescido da colonização nasal na infeção por SaMR já descrito noutras publicações.<sup>3,33,34</sup> Tratando-se de um estudo retrospectivo, não houve registo de estudo da colonização nasal por SaMR. Este é um aspeto importante a considerar em estudos futuros uma vez que, segundo a literatura,<sup>3,4,33-35</sup> uma forma de prevenir infeções por SaMR será a descolonização, que deve ser realizada não só na região perinasal<sup>3</sup> mas também na região da fralda.<sup>35</sup> No entanto, há evidência de que a colonização nasal por SaMR, apesar de ser fator de risco para a probabilidade de infeção, é um fator protetor em termos de gravidade da mesma,<sup>3,34,36</sup> explicado em parte pela adaptação imunológica dos portadores, mas também pelas estirpes exógenas serem frequentemente mais virulentas do que as endógenas presentes nos indivíduos colonizados.<sup>36</sup> Assim, a prática de descolonização não está, de momento, totalmente estabelecida como medida universalmente recomendada.

Quanto ao tratamento, as infeções por SaMS foram mais frequentemente submetidas a cirurgia, o que é explicado por estarem mais frequentemente associadas a abcessos, como já referido. Relativamente à antibioticoterapia, em situações menos graves deve ser dirigida ao SaMS, idealmente sendo utilizado um beta-lactâmico resistente a beta-lactamases como é o caso da flucloxacilina. O tratamento empírico dirigido a SaMR deve ser reservado para situações de risco ou para populações em áreas geográficas cuja prevalência de SaMR adquirida na comunidade seja alta.<sup>6</sup> Verificou-se necessidade de ajustar a antibioticoterapia em 14,8% dos casos de SaMS e 27,8% de SaMR ( $p = 0,191$ ), com redução do número de antibióticos prescritos empiricamente e/ou modificação para terapêutica com cobertura adequada.

Não houve diferenças marcadas relativamente à mortalidade em cada um dos grupos, tal como observado noutros estudos.<sup>20,22</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações. Sendo retrospectivo, nem sempre foi possível esclarecer todas as variáveis estudadas, pois está dependente da informação presente nos processos clínicos. Além disso, a nível da avaliação microbiológica, os antibióticos testados foram inconstantes, não permitindo fazer uma análise mais detalhada da tendência da evolução do padrão de resistências. Seria importante que o número de casos fosse superior, o que é possível num estudo multicêntrico, para permitir comparações entre as infeções por SaMS e SaMR com melhor significado estatístico.

## **CONCLUSÕES**

Embora com variabilidade anual, a DiSA tem-se mantido relativamente estável na última década, atingindo sobretudo crianças com menos de um ano de idade. A maioria dos diagnósticos foi de abscesso e bacteriémia, e mais de metade das infeções foram IACS, em doentes com fatores de risco.

Cerca de 15% dos casos de DiSa foram causados SaMR, quase todos associados a cuidados de saúde e com presença de fatores de risco, estando mais associado a infeção de CVC e pneumonia.

Não houve diferença na idade, necessidade de hospitalização, mortalidade e complicações associadas a infeção por SaMS ou SaMR. A evolução foi favorável na maioria dos casos com a mortalidade a ocorrer em crianças com fatores de risco.

Os resultados obtidos demonstram a relevância em conhecer a epidemiologia, patologia e fatores relacionados com uma maior probabilidade de resistência antibiótica, de forma a instituir terapêutica empírica adequada.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Doutora Ana Brett e à Professora Doutora Fernanda Rodrigues, não só por terem aceitado orientar este trabalho e terem sugerido um tema tão oportuno, mas obviamente pela exímia orientação, profissionalismo e auxílio na realização do mesmo. Em especial, gostaria de demonstrar a minha gratidão à Doutora Ana Brett, cujo apoio foi inquestionável, sempre disponível para todas as questões que surgiam e para orientar em todos os aspetos de forma irrepreensível.

Não posso deixar de agradecer também à Doutora Raquel Gonçalves e à Doutora Teresa Botelho pelo apoio na realização da base de dados, indispensável a este trabalho, e pela disponibilidade e simpatia que sempre demonstraram em esclarecer dúvidas.

À minha família, pelo relevo que têm ao proporcionarem o apoio imensurável e inquestionável que se torna extremamente difícil de exprimir por palavras. Sem a minha família, incluindo pais e irmãs, avós, tios e primos, realizar este trabalho teria sido extremamente custoso.

Obrigado ainda a todas as pessoas importantes na minha vida, sobretudo a Rafaela, a Catarina, o Roberto e a Inês (Nesi), cuja amizade e o apoio permitiram tornar esta caminhada mais simples e proveitosa.

## REFERÊNCIAS

1. Masalha M, Borovok I, Schreiber R, Aharonowitz Y, Cohen G. Analysis of transcription of the *Staphylococcus aureus* aerobic class Ib and anaerobic class III ribonucleotide reductase genes in response to oxygen. *J Bacteriol.* 2001;183:7260–72.
2. Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* Infections in Children: The Implications of Changing Trends. *Pediatrics.* 2016;137:e20160101–e20160101.
3. Weidenmaier C, Goerke C, Wolz C. *Staphylococcus aureus* determinants for nasal colonization. *Trends Microbiol.* 2012;20:243–50.
4. Giersing BK, Dastgheyb SS, Modjarrad K, Moorthy V. Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine.* 2016;34:2962–6.
5. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:603–61.
6. Ondusko DS, Nolt D. *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Rev.* 2018;39:287–98.
7. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: Epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:686–91.
8. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006;34:2069–74.
9. Rasmussen R V, Jr VGF, Skov R, Bruun NE. NIH Public Access. *Futur Microbiol.* 2011;6:43–56.
10. Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, Bulens SN, Nadle J, Aragon D, et al. Trends in Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Pediatrics.* 2013;132:e817–24.
11. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Larrosa MN, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: Changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:1329–34.
12. Golden J, Zagory JA, Gayer CP, Grikscheit TC, Ford HR. Neonatal sepsis. *Newborn Surgery, Fourth Ed.* 2017;6736:217–32.
13. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Review Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity.* 2017;46:350–63.
14. Roediger JC, Outhred AC, Shadbolt B, Britton PN. Paediatric *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A single-centre retrospective cohort. *J Paediatr Child Health.* 2017;53:180–6.
15. Singer AJ, Talan DA. Management of Skin Abscesses in the Era of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2014;370:1039–47.
16. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, Dzialowy N, Maranich AM, Hospenthal DR. Changing Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in a US Pediatric Population. *Pediatrics.* 2016;137:e20153099–e20153099.

17. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Lamberth L, Mason EO, Kaplan SL. Staphylococcus aureus pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:545–50.
18. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: The role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Investig*. 2007;87:3–9.
19. David MZ, Boyle-Vavra S, Zychowski DL, Daum RS. Methicillin-susceptible staphylococcus aureus as a predominantly healthcare-associated pathogen: A possible reversal of roles? *PLoS One*. 2011;6:e18217.
20. Gordon O, Cohen MJ, Gross I, Amit S, Averbuch D, Engelhard D, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Children. *Pediatr Infect Dis J*. Forthcoming 2019.
21. Davis WT, Gilbert SR. Comparison of Methicillin-resistant Versus Susceptible Staphylococcus aureus Pediatric Osteomyelitis. *J Pediatr Orthop*. 2018;38:e285–91.
22. Ericson JE, Popoola VO, Brian Smith P, Fowler VG, Benjamin DK, Clark RH, et al. Burden of invasive staphylococcus aureus infections in hospitalized infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169:1105–11.
23. Hsiang MS, Shiao R, Nadle J, Chan L, Lee B, Chambers HF, et al. Epidemiologic similarities in pediatric community-associated methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus in the San Francisco bay area. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1:200–11.
24. Djoudi F, Benallaoua S, Bonura C, Touati A, Mammina C. Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez des mères et des enfants hospitalisés à Alger: Prédominance du clone virulent européen. *Med Mal Infect*. 2014;44:232–3.
25. An TJ, Benvenuti MA, Mignemi ME, Martus J, Wood JB, Thomsen IP, et al. Similar clinical severity and outcomes for methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococcus aureus pediatric musculoskeletal infections. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx013.
26. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304:641–8.
27. Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. Forthcoming 2019
28. Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38:S66–75.
29. Woods C, Colice G. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in adults. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:641–51.
30. Sohail M, Latif Z. Molecular analysis, biofilm formation, and susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains causing community-and health care-associated infections in central venous catheters. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51:603–9.



31. Sohail M, Latif Z. Prevalence and antibiogram of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from medical device-related infections; A retrospective study in Lahore, Pakistan. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:680–4.
32. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M CL. Guideline for isolation precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. 2007;
33. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* nasal colonization: An update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. *Front Microbiol.* 2018;9:1–15.
34. Abad CL, Pulia MS, Safdar N. Does the nose know? An update on MRSA decolonization strategies. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:455–64.
35. Meyer Sauteur PM, Leimer N, Chan PK, Relly C, Seidl K, Zinkernagel AS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in young infants should include the diaper area and treat housing contacts. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2015;104:e581–4.
36. Vandembroucke-grauls CMJE, Meester MHM, Verbrugh HA. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. 2004;364:703–5.