

## ARTIGO ORIGINAL

### Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva

#### *Profile of microorganisms associated with colonization and infection in intensive therapy*

#### *Perfil de los microorganismos asociados a la colonización e infección en terapia intensiva*

Adriana Cristina Oliveira,<sup>1</sup> Adriana Oliveira de Paula,<sup>2</sup> Robert Iquiapaza,<sup>1</sup> Camila Sarmiento Gama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>GJO Comércio e Representações LTDA.

Recebido em: 14/09/2016 / Aceito em: 17/01/2017 / Disponível online: 08/04/2017

[adrianacoliveira@gmail.com](mailto:adrianacoliveira@gmail.com)

## RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** Nas instituições hospitalares, as unidades de terapia intensiva são consideradas o epicentro de resistência bacteriana em razão da maior ocorrência de surtos por bactérias multirresistentes. A monitorização do perfil microbiológico dos microrganismos associados a infecções é fundamental para apoiar o uso racional de antimicrobianos e as medidas de prevenção e controle de infecções. O objetivo desse estudo foi verificar o perfil de sensibilidade de microrganismos aos antimicrobianos associados à ocorrência de colonização e infecções em uma unidade de terapia intensiva. **Métodos:** Tratou-se de uma coorte com seguimento de 2.137 pacientes (2005 – 2008) de um hospital universitário de Belo Horizonte. **Resultados:** Foram realizadas 426 (19,9%) culturas microbiológicas, sendo que 61,7% (263) se referiam a colonização por microrganismos resistentes, destacando-se 39% *Acinetobacter baumannii* (resistentes aos carbapenêmicos), 21% *Pseudomonas aeruginosa* (resistentes aos carbapenêmicos) e 14% *Staphylococcus aureus* (resistentes à oxacilina), seguidos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*; 282 pacientes foram diagnosticados com infecções hospitalares (13,2%), sendo 86 associadas a microrganismos resistentes. **Conclusões:** Concluiu-se que o perfil dos microrganismos associados a colonização ou infecção de pacientes na unidade de terapia intensiva entre 2005 e 2008 foi similar ao observado em outros estudos no Brasil e América Latina, com predominância dos bastonetes Gram negativos. Evidenciou-se a necessidade de monitoramento das condições ambientais, de limpeza e sazonais, como variação de temperatura e umidade, que podem favorecer a replicação de microrganismos, como parte das medidas de controle da disseminação.

**Descritores:** Infecção hospitalar. Farmacorresistência bacteriana. Unidades de terapia intensiva.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Intensive care units are considered the main focus of bacterial resistance in hospital settings because they are the place where most multiresistant bacterial outbreaks take place. Monitoring the microbiological profile of organisms that cause infections is fundamental to support the rational use of antimicrobial agents and implement infection prevention and control measures. The objective of the present study was to assess the profile of sensitivity of microorganisms associated with colonization and infection to antimicrobial agents in an intensive care unit. **Methods:** The investigation was a cohort study with 2,137 patients admitted to a teaching hospital in Belo Horizonte from 2005 to 2008. **Results:** A total of 426 (19.9%) microbiological cultures were prepared, and around half this number (263 or 61.7%) were related to colonization by resistant microorganisms. The predominant microorganisms were *Acinetobacter baumannii* (39%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%) (both resistant to carbapenem antibiotics), *Staphylococcus aureus* (14%) (resistant to oxacillin), followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Two hundred and eighty-two patients (13.2%) were diagnosed with hospital infections, with 86 caused by resistant microorganisms. **Conclusions:** The profile of microorganisms associated with colonization and

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 7(2):101-106, 2017. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: OLIVEIRA, Adriana Cristina et al. Perfil dos microrganismos associados à colonização e infecção em Terapia Intensiva. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 2, jun. 2017. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/8302>>. Acesso em: 27 out. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/reci.v7i2.8302>.



infection in the studied intensive care unit was similar to that reported in other studies in Brazil and Latin America, with predominance of Gram negative bacilli. The investigation stressed the need to monitor environmental, cleaning and seasonal conditions, such as variations in temperature and humidity, that may favor the reproduction of microorganisms, as one of the infection control measures.

**Descriptors:** Hospital infection. Bacterial drug resistance. Intensive care units.

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** En las instituciones hospitalarias, las Unidades de Terapia Intensiva son consideradas el epicentro de la resistencia bacteriana, debido a la mayor incidencia de brotes por bacterias multirresistentes. El monitoreo del perfil microbiológico de los microorganismos asociados a infecciones resulta fundamental para respaldar el uso racional de antimicrobianos y las medidas de prevención y control de infecciones. El estudio objetivó verificar el perfil de sensibilidad de microorganismos a los antimicrobianos asociados a incidencia de colonización e infecciones en Unidad de Terapia Intensiva. **Métodos:** Estudio de cohorte, con seguimiento de 2.137 pacientes (2005 – 2008) de hospital universitario de Belo Horizonte. **Resultados:** Fueron realizados 426 (19,9%) cultivos microbiológicos entre los 2.137 pacientes en seguimiento; 61,7% (263) referentes a colonización por microorganismos resistentes, destacándose: (39%) *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, (21%) *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y (14%) *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, seguidos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*; 282 pacientes fueron diagnosticados con infecciones hospitalarias (13,2%), estando 86 asociadas a microorganismos resistentes. **Conclusión:** Se concluyó en que el perfil de los microorganismos asociados a colonización o infección de pacientes en unidad de terapia intensiva entre 2005 y 2008 fue similar al observado en otros estudios en Brasil y América Latina, con predominio de las células de bastón Gram negativas. Se evidenció la necesidad de monitoreo de las condiciones ambientales de limpieza y estacionales, como variación de temperatura y humedad, que pueden favorecer la replicación de microorganismos como parte de las medidas de control de propagación.

**Descriptors:** Infección Hospitalaria; Farmacorresistencia Bacteriana; Unidades de Cuidados Intensivos.

## INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana tornou-se um desafio para o controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (IRAS). Nas últimas décadas, se evidencia cada vez mais casos de colonização e infecção por microorganismos multirresistentes, para os quais o tratamento tem representado sérios dilemas terapêuticos.<sup>1,2</sup>

Nas instituições hospitalares, as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são consideradas o epicentro da resistência bacteriana devido à maior ocorrência de surtos por bactérias multirresistentes.<sup>3-5</sup> Nas UTIs as taxas de infecções são estimadas entre 18 e 54%, sendo responsável por 5 a 35% de todas as IRAS e por, aproximadamente, 90% de todos os surtos hospitalares.<sup>6-8</sup>

Em tais unidades os pacientes colonizados e/ou infectados representam a principal fonte de patógenos pois, na colonização apesar de não haver sintomas clínicos e imunológicos de infecção, os microorganismos estão presentes nas superfícies cutâneas e mucosas do hospedeiro.<sup>9</sup> Assim, mecanismos de monitorização do perfil microbiológico dos microorganismos associados às IRAS tornam-se uma indispensável ferramenta para apoiar o uso racional de antimicrobianos e as medidas de controle, considerando que a evolução dos microorganismos resistentes (MR) vem ocorrendo de maneira diferenciada em diversos países. Diante do exposto, objetivou-se verificar o perfil de sensibilidade de microorganismos aos antimicrobianos associados à ocorrência de colonização e infecções em uma Unidade de Terapia Intensiva.

## MÉTODOS

Tratou-se de uma coorte prospectiva para o seguimento de pacientes que apresentaram em culturas laboratoriais, microorganismos com perfil de resistência a antimicrobianos em uma UTI de um hospital universitário de Belo Horizonte.

A UTI do estudo possui dezoito leitos, recebe pacientes adultos criticamente enfermos, de outros setores do hospital e predominantemente cirúrgicos. Foram incluídos os pacientes internados na UTI por mais de 24 horas com diagnóstico de IRAS utilizando-se as definições do *The National Healthcare Network (NHSN)* proposto pelo *Centers for Disease Control (CDC)*.<sup>2</sup>

Os dados foram coletados por vigilância ativa dos registros dos pacientes, diariamente na unidade. Utilizou-se um instrumento com as variáveis: sexo, idade, procedência, tipo de paciente (clínico ou cirúrgico), tempo de permanência na unidade, diagnóstico de infecção comunitária, colonização/infecção por MR durante a internação, procedimentos invasivos, desenvolvimento de infecção hospitalar, e índice de gravidade clínica à admissão definida pela classificação específica, *Average Severity Index Score (ASIS)*. Este índice é adotado para avaliar a condição clínica do paciente relacionando-a à ocorrência de IRAS, variando de A a E, de forma proporcional a gravidade observada (critério ASIS) a seguir descritos:<sup>10</sup>

A: Pacientes em pós-operatório não requerendo cuidado médico ou de enfermagem intensivo com previsão de alta da unidade em até 48 horas;

B: Pacientes estáveis fisiologicamente, requerendo observação profilática, não necessitando de cuidado intensivo médico ou de enfermagem;

C: Pacientes fisiologicamente estáveis requerendo cuidado de enfermagem intensivo e monitorização;

D: Pacientes fisiologicamente instáveis requerendo cuidados médicos e de enfermagem intensivos com a necessidade frequente de reavaliação e ajuste de terapia;

E: Pacientes fisiologicamente instáveis, em coma ou choque, ou requerendo ressuscitação cardiopulmonar ou cuidado médico e de enfermagem intensivos e com necessidade frequente de reavaliação.

O perfil de sensibilidade e resistência dos microrganismos foi realizado de forma independente de acordo com a rotina da unidade, seguindo-se os protocolos do laboratório de microbiologia do hospital, baseado na padronização proposta pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS).<sup>11</sup> Assim, os resultados das culturas e antibiogramas disponibilizados no prontuário do paciente eram registrados no instrumento de coleta de dados proposto pelo estudo.

Foram considerados nos resultados laboratoriais os microrganismos de importância epidemiológica na instituição (*Enterococcus* sp. resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, *Klebsiella pneumoniae* produtoras de  $\beta$  – lactamases de espectro ampliado (ESBL), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes ao imipenem e ou/meropenem)

e, *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp. ESBL isolados de colonização ou de infecção, no período de agosto de 2005 a julho de 2008.

Para tratamento dos dados utilizou-se software *Stata Statistics*, versão 11.1, para as análises univariadas e multivariadas das variáveis relacionadas à colonização e infecção por MR. Utilizou-se a regressão linear simples e multivariada. A associação entre as variáveis analisadas e a infecção hospitalar foi avaliada estatisticamente utilizando o teste Qui-Quadrado de Pearson. Como medidas de força de associações, foi utilizado o risco relativo, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis que mostraram algum grau de associação com a infecção hospitalar (valor-p do teste Qui-Quadrado de até 20%) foram incluídas na regressão multivariada, sendo mantidas somente aquelas significativas. Considerou-se a significância de 5%. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da UFMG (protocolo 267/2003).

## RESULTADOS

Incluíram-se 2.154 pacientes, dentre os quais foram elegíveis, em função dos critérios de inclusão, 2.137 (99,2%) e que se apresentam na tabela 1 distribuídos segundo as características sócio demográficas da amostra e a ocorrência da infecção relacionada a assistência em saúde ou infecção hospitalar.

Dos pacientes do estudo (2.137), foram realizadas

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes participantes do estudo (n= 2.137) segundo as variáveis e a presença ou ausência de infecção hospitalar. Belo Horizonte, 2008.

Variáveis	Categoria	Infecção Hospitalar N = 282		Valor-p <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>
		Não (%)	Sim (%)		
Sexo	Feminino	870 (86,2)	139 (13,8)	0,45	1,0
	Masculino	985 (87,3)	143 (12,7)		1,1[0,8-1,4]
Procedência	Comunidade	841 (90,9)	84 (9,1)	<0,01	1,0
	Outros setores do hospital	867 (84,5)	159 (15,5)		0,6[0,4-0,7]
	Pronto atendimento	129 (78,2)	36 (21,8)		0,4[0,3-0,6]
	Outro hospital	18 (85,7)	3 (14,3)		0,9[0,2-3,4]
Tipo de paciente	Clínico	541(88,0)	74 (12,0)	0,80	1,0
	Cirúrgico	1314 (86,3)	208 (13,7)		0,9[0,7-1,1]
Severidade clínica	A/B	1027 (97,0)	32 (3,0)	<0,01	1,0
	C	572 (83,6)	112 (16,4)		0,2 [0,1-0,3]
	D/E	256 (65,0)	138 (35,0)		0,08[0,06-0,12]
Tempo de permanência na unidade (dias)	1-3	1247 (92,3)	28 (2,2)	<0,01	1,0
	4-134	608 (70,5)	254 (29,5)		0,08[0,05-0,1]
Infecção comunitária	Não	1.536 (89,0)	189 (11,0)	<0,01	1,0
	Sim	319 (77,4)	93 (22,6)		2,1 [1,7-2,6]
Colonização	Não	1749 (93,3)	125 (6,7)	<0,01	1,0
	Sim	106 (40,3)	157 (59,7)		0,1[0,09-0,14]
Procedimento invasivo	Não	511 (98,6)	7 (1,4)	<0,01	1,0
	Sim	1344 (83,0)	275 (17,0)		0,08[0,04-0,2]
Óbito	Não	1719 (89,7)	198 (10,3)	<0,01	1,0
	Sim	136 (61,8)	84 (38,2)		3,7[3,0-4,6]

<sup>1</sup>= Nível de significância do teste Qui-Quadrado.

<sup>2</sup>= Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança a 95%.

426 (19,9%) culturas microbiológicas e 263 (61,7%) se referiam a colonização por MR. A média de idade dos pacientes foi de 52,9 anos e a permanência do paciente na UTI foi de 5,9 dias. Foi predominante o uso de glicopeptídeo (25,2%) seguido dos carbapenêmicos (17,4%) e fluorquinolona (14,3%).

A média global de colonização por MR foi de 39% para *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, 21% para *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e 14% para *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. Apesar de menos frequentes foram encontrados, ainda, as espécies *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (Figura 1).

Na análise multivariada o uso de antimicrobianos ( $p < 0,0001$ ) e o percentual de pacientes ( $p < 0,036$ ) com severidade D favoreceram a colonização por MR.<sup>10</sup> De 2.137 pacientes, 282 (13,2%) desenvolveram infecção relacionada à assistência à saúde, com uma incidência de 13,2% na população acompanhada. Os principais sítios de infecção foram: pneumonias (2,9%), trato urinário (2,7%), sítio cirúrgico (2,2%) e corrente sanguínea (1,8%). Nas culturas microbiológicas dos 157 casos de colonizações, que desenvolveram IRAS 86 (54,7%) foram associadas a microrganismos resistentes, sendo mais frequentes *Acinetobacter baumannii* MR/Resistente a carbapenêmico (23,4%), *Pseudomonas aeruginosa* MR/Resistente a carbapenêmico (15,4%), *Acinetobacter baumannii* MR (15,2%), MRSA (14,4%), *Klebsiella pneumoniae* MR/ESBL (4,4%), *Escherichia coli* ESBL (4,4%) e dentre outros microrganismos.

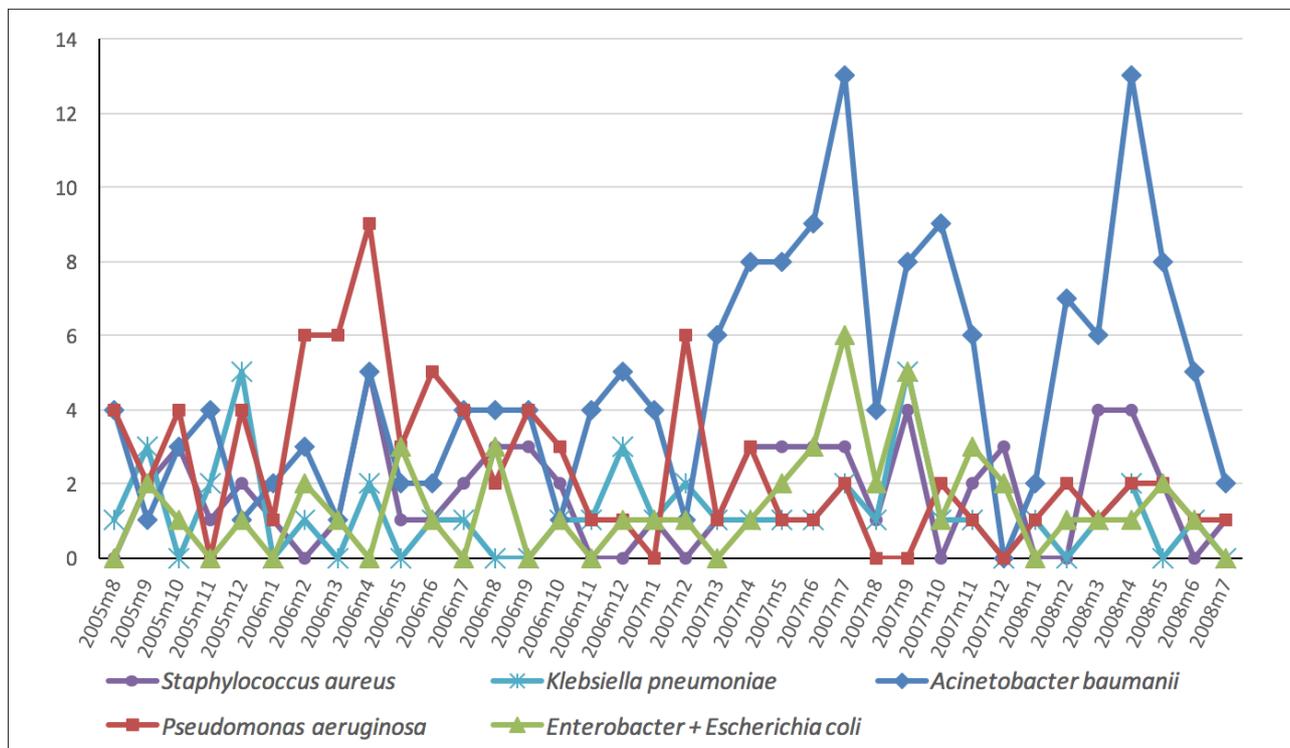
## DISCUSSÃO

O perfil dos microrganismos associados às IRAS se diferencia conforme a instituição de saúde, a especialidade, a localização geográfica e o tempo de permanência do paciente.<sup>5</sup> A maior frequência neste estudo dos microrganismos *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos, e *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina foi similar ao observado em estudos no Brasil e América Latina.<sup>3,9,12</sup>

Na América Latina e Brasil, conforme os dados do SENTRY, os bastonetes Gram negativos (BGN) não fermentadores (*Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*) multirresistentes e as *Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamases de espectro ampliado (ESBL) constituem o principal problema de farmacoresistência. Recentemente, infecções relacionadas a *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (KPC), têm sido notificadas em diferentes países independente das condições de desenvolvimento destes.<sup>2,13</sup>

A média de infecções (13,2%) neste estudo foi menor em relação ao observado na literatura (18-54%), entretanto para colonização por MR a média foi de 39%; um percentual importante.<sup>6</sup> Atualmente, nos EUA 55% das infecções por *Staphylococcus aureus* são por cepas resistentes à Meticilina (MRSA). Na França, o isolamento de MR varia de 30% a 40%, atingindo até 78% nas UTI.<sup>14</sup>

A ocorrência das IRAS pode ser favorecida pela gravidade do paciente, instabilidade clínica e procedimentos invasivos acrescidos de aspectos relativos à limpeza, desinfecção, estrutura física e recursos humanos.<sup>15,16</sup>



**Figura 1.** Colonização por microrganismos resistentes em uma Unidade de Terapia Intensiva, 2005 – 2008, Belo Horizonte-MG.

O maior percentual de colonização no mês de abril e de infecções em setembro pode estar relacionado à elevação de temperatura associada à estação do ano. O aumento da temperatura e umidade pode favorecer a replicação de microrganismos adaptados ao ambiente hospitalar. Em países de temperaturas mais baixas, o maior pico de infecções por BGN foi observado, em estudos, no início do verão.<sup>17,18</sup>

A variação nas taxas de colonização/infecção por MR em UTI desperta a atenção para os possíveis aspectos, como as condições do ambiente (limpeza e umidade) que implicam diretamente na replicação de microrganismos, sugerindo a necessidade de maior reforço da limpeza ambiental e monitoramento.

Em UTI, outros possíveis reservatórios são os profissionais colonizados, objetos e vestuário contaminados que podem disseminar patógenos e, conseqüentemente, as IRAS favorecidas exponencialmente pela baixa adesão à higienização das mãos, referida em todos os continentes como inferior a 50%.<sup>16,19</sup>

A prevenção da disseminação dos MR se justifica pelas reduzidas alternativas de tratamento das IRAS, prolongando o período de internação e impactando no aumento de custos e mortalidade.<sup>14</sup> Segundo a OMS para a contenção da disseminação dos MR faz-se necessário a vigilância da resistência aos antimicrobianos; uso racional e regulamentação destes; prevenção e controle das IRAS e ações multidisciplinares. No Brasil, a RDC nº 44/2010 que estabelece o controle para todos os antimicrobianos sob prescrição constituiu um relevante passo para prevenção da resistência bacteriana.<sup>20,21</sup>

A identificação do perfil de sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos utilizados no tratamento das IRAS em UTI traz evidências para a prática clínica, tomada de decisões, adequação dos protocolos de acordo com cada realidade visando, além do uso racional dos antimicrobianos, despertar a atenção para as possíveis fontes ambientais dos MR.<sup>4,16,22</sup>

Apesar da constatação do perfil dos microrganismos associados às IRAS observa-se que um período maior e amplificação da amostra podem favorecer a análise específica para cada microrganismo e tendências temporais. Dentre as limitações do estudo está o fato deste ter sido realizado em uma única instituição hospitalar. A coleta de dados por vigilância ativa dos registros dos pacientes, diariamente na unidade também pode ser considerada uma limitação, uma vez que esses registros estão sujeitos a falhas.

As características verificadas no estudo apontam para a necessidade de monitoramento direcionado a aspectos como condições ambientais de limpeza e sazonais (fenômenos físicos naturais) que podem favorecer a replicação de microrganismos e conseqüente aquisição pelos pacientes em determinados períodos do ano, requerendo provavelmente o reforço das medidas de controle da disseminação.

O presente estudo apresenta um panorama que pode permitir a comparação entre outras realidades nos diversos serviços de saúde contribuindo para reflexões

acerca de uma realidade, que pode ser útil na proposição de estratégias e políticas públicas de saúde visando a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Rios AC, Moutinho CG, Pinto FC, et al. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art. *Microbiol Res* 2016;191:51-80. doi: 10.1016/j.micres.2016.04.008
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):311-31. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
3. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, Pérez-Jiménez C. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis* 2015;31:31-4. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.022
4. Tajeddin E, Rashidan M, Razaghi M, et al. The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. *J Infect Public Health* 2016;9(1):13-23. doi: 10.1016/j.jiph.2015.05.010
5. Mitharwal SM, Yaddanapudi S, Bhardwaj N, et al. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *Am J Infect Control* 2016;44(7):e113-7. doi: 10.1016/j.ajic.2016.01.021
6. Gusmão MEN, Dourado I, Fiaccone RI, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. *Am J Infect Control* 2004;32(4):209-14. doi: 10.1016/j.ajic.2003.11.003
7. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111(9):1265-73. doi: 10.1172/JCI18535
8. Ylipalosaari P, Ala-Kokko T, Lurila J, et al. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10(2):1-6. doi: 10.1186/cc4902
9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35(10 Suppl 2):S165-93. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.006
10. McCusker ME, Périssé ARS, Roghmann MC. Severity-of illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit. *Am J Infect Control* 2002;30(3):139-44.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008.
12. Oliveira AC, Andrade FS, Diaz MEP, et al. Colonization by resistant micro-organism and infection related to health care. *Acta Paul Enferm* 2012;25(2):183-9. doi: 10.1590/S0103-21002012000200005
13. Sader HS, Jones RN, Gales AC, et al. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004;8(1):25-79. doi: 10.1590/S1413-86702004000100004

14. Trubiano JA, Padiglione AA. Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2015;16(12):598-602.
15. Winter JS, Santos RP, Cechinel AB, et al. Microbiologic isolates and risk factors associated with antimicrobial resistance in patients admitted to the intensive care unit in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control* 2013;41(9):846-8. doi: 10.1016/j.ajic.2012.11.010
16. Lei J, Han S, Wu W, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. *Am J Infect Control* 2016;S0196-6553(16):30256-5. doi: 10.1016/j.ajic.2016.03.041
17. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, et al. Summer peaks in the incidences of Gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(12):1124-31.
18. Eber MR, Shardell M, Scheweizer ML, et al. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0025298>
- aff3#aff3Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *Plos One* 2011;6(9):e25298. doi: 10.1371/journal.pone.0025298
19. Alsubaie S, Maither Ab, Alalmaei W, et al. Determinants of hand hygiene noncompliance in intensive care units. *Am J Infect Control* 2013;41(2):131-5. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.035
20. Brasil. RDC N° 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação. Diário oficial da União, Brasília (DF), 2010 out 26.
21. World Health Organization (WHO). World Health Day – 7 April 2011. Antimicrobial resistance and its global spread – 2011. [Internet]. Genebra; 2009 [cited 2011 September 23] Available from: <http://www.who.int/world-health-day/2011>.
22. Abbott IJ, Jenney AW, Spelman DW, et al. Active surveillance for multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Pathology* 2015;47(6):575-9. doi: 10.1097/PAT.0000000000000302