

Risk Factors for Oropharyngeal Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in a Brazilian Hospital

Dayane Otero Rodrigues¹ and Deyse Silva Câmara²

¹ Universidade Federal do Oeste da Bahia

Received: 8 December 2019 Accepted: 1 January 2020 Published: 15 January 2020

Abstract

The objective of this study was to describe the risk factors and ethiology (pathogen species and their antimicrobial susceptibility, and identifying of multidrug-resistant microorganisms-MDR) for the oropharyngeal colonization in a Brazilian hospital. A total of 39 patients were analysed, and presented media age of the 57,7 years and media of the duration of hospitalization the 9,2 days. Streptococcus sp. (39,1

Index terms— risk factors, pathogens, multidrug-resistant, healthcare-associated infections (HAI).

1 Introduction

resistência bacteriana é um problema que preocupa o mundo inteiro, diante da velocidade com que avança e da ameaça que representa para a medicina moderna, causando restrição das opções terapêuticas para as infecções causadas por esses patógenos multirresistentes (MDR) [1,2].

No ambiente hospitalar esses microrganismos MDR são mais frequentes. Esse predomínio é decorrente da combinação de múltiplos fatores, com destaque para o uso indiscriminado de antibióticos, a condição clínica dos pacientes, a realização de procedimentos invasivos, a presença de doenças de base predisponentes à imunossupressão, como diabetes melitus, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crônica, dentre outras [3,4].

2 A

Abstract-The objective of this study was to describe the risk factors and ethiology (pathogen species and their antimicrobial susceptibility, and identifying of multidrug-resistant microorganisms-MDR) for the oropharyngeal colonization in a Brazilian hospital. A total of 39 patients were analysed, and presented media age of the 57,7 years and media of the duration of hospitalization the 9,2 days. Streptococcus sp. (39,1%) and Staphylococcus aureus (18,9%) were the main pathogens of clinical significance detected. This study showed high rates of isolated MDR bacteria, which included methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) (71,4%). The use of the antibiotics, the advanced age and the previous hospitalization were the significant risk factors for the oropharyngeal colonization with MDR bacteria in the statistical analysis. These results reinforce the need for a revised protocol for regulation of antibiotic dispensing, and attention for this population profile, that can develop healthcare-associated infections (HAI) from oropharyngeal colonization with MDR bacteria.

Ademais, a presença no ambiente hospitalar de patógenos MDR pode resultar em infecções de difícil controle, que requerem a utilização de regimes de antibióticos de espectro maiores [5]. Neste contexto, destacam-se as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) conhecidas popularmente por Infecções Hospitalares, e que estão associadas a elevados custos no tratamento e ao aumento das taxas de morbimortalidade entre os pacientes [5].

Tratando-se da microbiota da orofaringe, sítio alvo desta pesquisa, sabe-se que essa pode ser colonizada transitoriamente, em indivíduos saudáveis, por patógenos como Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Enterobacterias e Staphylococcus sp., esse último é mais presente na microbiota nasal [6]. Também é comum a presença de methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) colonizando o trato respiratório de pacientes hospitalizados, sendo um dos mais frequentes

causadores de pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAV), já relatado como preditor de reincidência e mortalidade nos casos de pacientes internados em UTI [7].

A aspiração de patógenos da orofaringe é a via primária pela qual as bactérias podem alcançar os pulmões, causando pneumonia [8], caracterizando a colonização da mucosa da orofaringe por bactérias MDR como fator de risco importante para o desenvolvimento de pneumonia hospitalar. Dados científicos demonstraram essa associação entre a colonização da orofaringe e o desenvolvimento de PAV por *S. aureus*, sendo que dos 346 pacientes, 36,4% apresentaram a orofaringe colonizada, e destes, 63,5% por MRSA, com risco de pneumonia para todos os casos [9].

A pneumonia é a infecção mais frequente entre as IRAS. As taxas de incidência variam de 17 a 40% nos pacientes em UTIs, sendo a maioria associada à ventilação mecânica, ocorrendo em 9% a 24% dos pacientes intubados por mais de 48 horas. Além de estar associada ao aumento da morbimortalidade entre os pacientes de hospitalização prolongada [10].

Apesar dos casos de infecções por microrganismos MDR serem documentadas com maior frequência em unidades de cuidados intensivos, todos os cenários de práticas de saúde podem ser afetados pelo surgimento e transmissão de microrganismos MDR [11]. Logo é justificável o desenvolvimento desta pesquisa, descrevendo os fatores de risco e a etiologia (espécies patogênicas e sua suscetibilidade antimicrobiana e identificação de microrganismos MDR) para a colonização orofaríngea por patógenos potencialmente causadores de IRAS em um hospital brasileiro.

3 II.

4 Materials and Methods

Foi realizado um estudo prospectivo que investigou a incidência de bactérias MDR isoladas da mucosa da orofaringe de pacientes clínicos e cirúrgicos internados na enfermaria de adultos do Hospital Municipal Eurico Dutra (HMED) no município de Barreiras, Bahia, no período de jun/2018 e set/2018.

O HMED é um hospital geral de média complexidade, que presta serviços como de apoio diagnóstico e terapêutico, atendimento emergencial e ambulatorial. Os pacientes são admitidos por demanda espontânea e referida da cidade de Barreiras e região. O hospital possui um total de 10 leitos na enfermaria médica e 29 leitos na enfermaria cirúrgica, com lotação de 70% destes, aproximadamente; sendo que os pacientes permanecem internados em torno de uma semana.

A coleta dos dados demográficos e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos foi realizada através da análise dos prontuários médicos e entrevista aos pacientes.

O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAEE: 84427518.5.0000.8060)

5 a) Coleta das amostras clínicas

As amostras da orofaringe foram coletadas semanalmente, no turno da manhã e de forma asséptica, por meio de fricção de swabs estéreis na porção da faringe atrás da cavidade oral, seguindo-se ao seu acondicionamento em tubos estéreis com Brain Heart Infusion (BHI, Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England) e transporte ao laboratório de Microbiologia da UFOB.

6 b) Procedimentos laboratoriais

As amostras foram incubadas em estufa à 37 °C por 24 h, e sequencialmente subcultivadas na superfície do Mannitol Salt Agar, MacConkey, e *Pseudomonas* para isolar *S. aureus*, coagulase negativa staphylococci (CoNS), e Gram-negativos bacilos, seguindo-se à realização de testes microbiológicos clássicos [5]. The bacterial strains were then tested for their antimicrobial susceptibility in vitro by the agar diffusion technique as recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute [12]. Bacterial strains were considered as multidrug-resistant (MDR) if showing resistance to at least three classes of antimicrobials [1,13] and associated phenotypes. Some examples included MRSA, Enterobacteria resistant to 4th generation cephalosporins and quinolone-resistant *P. aeruginosa*, according to definitions of the European Center for Disease Prevention and Control [1].

Os dados epidemiológicos, microbiológicos, e os fatores de risco foram analisados através do programa Stata 14 utilizando-se os testes de exato de Fisher, Qui-quadrado e "t" de Student, e pelo modelo da regressão logística na análise multivariada.

7 III.

8 Results

Durante o período da pesquisa foram coletadas amostras da orofaringe de 39 pacientes, com um total de 74 microrganismos isolados e identificados.

Em relação à etiologia, os microrganismos mais frequentes isolados das amostras clínicas foram *Streptococcus* spp. (39,1%) e *S. aureus* (18,9%), seguidos pela Família Enterobacteriaceae (17,5%) (Tabela 1). Os resultados do perfil de resistência aos antimicrobianos das 50 amostras bacterianas testadas, considerando as perdas de amostras, estão apresentados na Tabela 2. As amostras de *S. aureus* apresentaram as maiores taxas de

resistência, 57,1% das cepas foram resistentes à claritromicina, 50% à rifampicina, 42,8% à sulfonamidas e 35,7% à ciprofloxacina, tetraciclina e gentamicina, com destaque para a taxa de MRSA, cepas resistentes a todos os antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos (71,4%).

Altas taxas de resistência na Família Enterobacteriaceae também foram encontradas, com 81,8% de resistência à cefoxitina, e 75% de resistência à cefoxitina dentre as amostras de *Pseudomonas* sp. (Tabela 2).

Entre os pacientes incluídos na pesquisa, 60% estavam colonizados por patógenos MDR. As frequências das características e fatores de risco dos pacientes para a colonização por bactérias MDR estão apresentadas na Tabela 3. Após a realização da análise estatística dos dados, o uso atual de antibióticos, idade >50 anos, uso prévio de antibióticos, história de hospitalização prévia, estado geral, e internação > 6 dias foram considerados fatores de risco potenciais para aquisição de bactérias MDR e foram analisadas no modelo de regressão logística. A colonização por patógenos MDR é um problema de saúde pública, e está associada ao desenvolvimento de infecções mais graves, de difícil controle e com alta mortalidade [16]. Os resultados relatados nesta pesquisa demonstraram que 60% dos pacientes estavam colonizados por bactérias MDR, e observamos que o uso de antibióticos, assim como idade > 50 anos e história de hospitalização prévia são fatores de risco que estão relacionados a um risco maior de colonização por bactérias MDR.

A média de idade dos pacientes colonizados por microrganismos MDR neste estudo foi de $61,7 \pm 20,5$ e apresentou associação significativa com a colonização por bactérias MDR, corroborando com a literatura, como relatado em outros estudos [9,17]. Uma revisão sistemática da literatura de 74 artigos relaciona o aumento do risco de resistência bacteriana em pacientes com patologias mais graves, presença de comorbidades e pior condição clínica ao fato desses pacientes estarem mais expostos a procedimentos invasivos e ao uso de antibióticos, terem maior tempo de internação, além de possuírem graus variados de imunocomprometimento [17]. Este contexto pode ser estendido ao paciente idoso, uma vez que esse tipo de paciente está mais propenso a apresentar todas essas condições de gravidade.

A hospitalização prévia indica maior risco de colonização por bactérias MDR justamente devido a maior exposição à microbiota hospitalar, um ambiente que apresenta condições que favorecem o surgimento e disseminação da resistência microbiana, como já visto anteriormente [6,17][18].

Esta pesquisa mostrou que o uso de antibióticos ocorreu em aproximadamente 87% dos pacientes colonizados, sendo administradas preferencialmente as cefalosporinas de 3ª geração e fluorquinolonas, drogas de amplo espectro. Desses diferentes espécies de *Streptococcus* podem colonizar transitoriamente a orofaringe de pacientes saudáveis [6], dessa forma, era esperado que *Streptococcus* sp. fosse encontrado com maior frequência nesta investigação, como demonstraram nossos resultados. Considerando que os participantes do estudo, em sua maioria, possuíam um bom estado geral e apresentavam poucos fatores de gravidade, não se esperava encontrar uma microbiota muito alterada como seria em pacientes críticos que normalmente permanecem internados em UTI [3]. Estudos que verificaram o perfil microbiológico em pacientes de UTI apontam *P.aeruginosa* e *S. aureus* entre os microrganismos mais frequentes [4,14]. Outro estudo que pesquisou a colonização da orofaringe encontrou cepas de Enterobacterias com maior frequência e relacionou este achado à alta proporção de hospitalizações prévias entre os pacientes colonizados [9].

As altas taxas de resistência antimicrobiana encontradas nesta pesquisa entre as amostras de *S. aureus*, Enterobacterias e *Pseudomonas* sp. se assemelham aquelas encontradas na literatura, que reportam esses patógenos como os mais relacionados à resistência antimicrobiana em ambiente hospitalar [1,2]. cepas de *S. aureus* isolados de hemocultura no É importante destacar a alta taxa de MRSA encontrada (71,4%) nos pacientes colonizados, nos alerta à necessidade da reflexão acerca da adesão às medidas de prevenção e controle de infecções na unidade, sendo necessário uma revisão nos protocolos de administração antibiótica, tendo em vista que MRSA é um grande responsável por infecções em ambiente hospitalar [3,15]. O relatório do CDC, que traz um resumo de dados referentes aos anos de 2011 a 2014 dos principais patógenos resistentes aos forma, a alta frequência de prescrições de antibióticos refletiu em taxas mais elevadas de pacientes colonizados por bactérias MDR neste estudo, assim como relatado em outros estudos sobre o assunto [9,17,19]. Um estudo de coorte americano concluiu que a exposição a antibióticos dentro de 3 meses foi o único parâmetro consistentemente associado aos pacientes com Enterobacterias resistentes aos carbapenemas [20]. Um outro estudo americano realizado em UTI destacou o papel das fluorquinolonas no surgimento de *P. aeruginosa* MDR [21]. Nosso estudo encontrou uma frequência alta de pacientes colonizados por bactérias MDR em uso de dois ou mais antibióticos (61,1%) Vs. 33,3% no grupo não colonizado, semelhante ao encontrado (66,7%) por um outro grupo de pesquisadores brasileiros [22]. O uso imprudente de antimicrobianos contribui para a pressão seletiva de cepas resistentes e é um dos fatores de risco modificáveis mais significantes para o aumento acelerado da MDR [20,23]. Dessa forma, é também uma das questões mais importantes a serem revistas quando se pensa em medidas preventivas. Vale mencionar que a incidência de IRAS é diretamente proporcional ao aumento do uso de antimicrobianos de diversas classes, funcionando como um ciclo vicioso que favorece o processo da resistência bacteriana [22]. O controle de microrganismos MDR envolve muitas discussões não só pela crescente evolução da resistência microbiana, mas também pela escassez cada vez maior de opções terapêuticas, sendo que a criação e implantação de programas de manejo de antimicrobianos é um caminho que deve ser seguido [1,24]. Sendo assim, é de extrema importância que esse tema seja debatido dentro dos hospitais, com as equipes de saúde, almejando melhor adesão às estratégias de prevenção e controle. Nesse sentido, cabe ressaltar a importância de trabalhos como este ao subsidiarem dados para a discussão e enfrentamento do problema a nível local. No caso deste estudo, que evidenciou altas taxas

de MDR em uma unidade de média complexidade e em pacientes estáveis, se faz necessário a discussão sobre a adesão às medidas de prevenção e controle para evitar a propagação dessas cepas resistentes na unidade. Da mesma forma, é importante repensar estratégias de controle e fiscalização das antibioticoterapias, elaboração de protocolos próprios, baseados no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos no hospital, e a utilização de testes microbiológicos para orientar a melhor escolha, uma vez que as terapias empíricas com antibióticos de largo espectro contribuem para a seleção de microrganismos resistentes [9,19], podendo acelerar a disseminação da MDR.

V.

9 Conclusion

Os resultados encontrados neste estudo refletem o panorama mundial de registros cada vez maiores da incidência de microrganismos MDR. A alta taxa de colonização da mucosa da orofaringe por patógenos MDR, como MRSA, relatada neste estudo, é um fator de risco para a ocorrência de IRAS, e reforçam o alerta para a urgência de ações mais efetivas na prevenção e controle da presença desses patógenos MDR na unidade, como a adoção de uma política mais rigorosa do uso de antibióticos.

É prioritário na unidade a discussão e adequação das medidas de prevenção e controle de infecções, priorizando maior atenção à pacientes em uso de antibióticos, assim como com idade > 50 anos e histórico de hospitalização prévia, que são pacientes com fatores de risco que se apresentaram relacionados à colonização orofaríngea por bactérias MDR, evitando-se assim esse tipo de colonização, que é fator de risco importante para o desenvolvimento de pneumonia hospitalar.

A caracterização do perfil de resistência dos patógenos encontrados em pacientes de uma determinada unidade de saúde é necessária para orientar o uso de antibióticos direcionado à realidade local, devendo ser priorizada em todos os hospitais, tendo em vista que o uso consciente dos antimicrobianos é o passo mais importante para o controle da resistência bacteriana. Sendo assim, reforçamos que trabalhos como este, tem grande contribuição como subsídio à equipe hospitalar e devem ser incentivados, de onde sugerimos que novas pesquisas, com números amostrais maiores, continuem a serem realizadas, a fim de ampliarem os dados já encontrados neste estudo.

Year 2020

6

Volume XX Issue VI Version I

D D D D) B

(

Medical Research

Global Journal of

© 2020 Global Journals

Figure 1:

	Tipo de Microrganismo
	Cocos Gram Positivos
	Staphylococcus aureus
Staphylococcus coagulase negativo	
	Streptococcus sp
	Enterococcus sp.
	Bacilos Gram-negativos
	Família Enterobacteriaceae
	Pseudomonas sp. Bacilos Gram-positivos Fungos
	Candida sp.

Total Tabela 2: Perfil de resistência aos antimicrobianos dos microrganismos da microbiota da orofaringe do

Antimicrobianos S. aureus N (%)					OXA 10 (71,4)	CIP 5 (35,7)	CFO 10 (71,4)	SULFA 7 (42,8)	SCN	Stre
									N	N
									(%) 1	(%)
									(50,0)	NT
									1	NT
									(50,0)	NT
									1	NT
									(50,0)	
									1	
									(50,0)	
TET	RIF	GEN	CLA	5 (35,7)	7 (50,0)				2	9
AMP	VAN	CPM		5 (35,7)	8 (57,1)				(100)	(47
				10 (71,4)	NT				0 1	NT
				NT					(50,0)	NT
									1	NT
									(50,0)	(5,2
									1	2
									(50,0)	(10
									NT	8
									NT	(42
ATM				NT					NT	NT
POL				NT					NT	NT
AZI				NT					NT	9
										(47
Total				14 (100,0)					2	19
									(100,0)	(10

Fonte: dados do pesquisador

[Note: SCN: Staphylococcus coagulase negativo; OXA: Oxacilina; CIP: Ciprofloxacino; CFO: Cefoxitina; SULFA: Sulfonamidas; TET: Tetraciclina; RIF: Rifampicina; GEN: Gentamicina; CLA: Claritromicina; AMP: Ampicilina; VAN: Vancomicina; CPM: Cefepime; ATM: Aztreonam; POL: Polimixina B; AZI: Azitromicina; NT: Não testado. B © 2020 Global Journals Risk Factors for Oropharyngeal Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in a Brazilian Hospital]

3

Características e fatores de risco dos pacientes	Pacientes (n=30) Com multirresistência	Sem multirresistência (n=18)
Idade (media)	61,7 ± 20,5	51,7 ± 17,7
Sexo	F 6 (33,3) 12 (66,7) hospital[15]. Um outro estudo prospectivo (2009-2010)	
Estado geral	Bom 13 (72,2) de uma UTI em um hospital brasileiro encontrou uma 8 (66,7)	
Tempo de internação	Ruim 6 (33,3) encontrado (71,4%) no presente estudo [9]. 6 (50,0)	
	6	
	d	
	< 5 (27,8)	6 (50,0)
	6	
	d	
Fatores de risco		
Tempo de internação (média de dias)	8,9 ± 5,1	7,1 ± 3,5
Uso atual de antibiótico	17 (94,4)	9 (75,5)
Uso prévio de antibiótico	7 (38,9)	6 (50,0)
História de hospitalização prévia	6 (33,3)	2 (16,7)
Presença de comorbidades	13 (72,2)	9 (75,5)
Procedimento invasivo	2 (11,1)	0
Diabetes melitus	3 (16,7)	2 (16,7)
A análise final da regressão logística mostrou que uma idade superior a 50 anos, o uso atual de antibióticos e história de hospitalização prévia foram		fatores de risco estatisticamente significativos para colonização por bactérias MDR (p<0,05)
Tabela 4: Fator de risco	Odds Ratio	95% CI
Estado geral	0. 307	0.026-3.559
Uso atual de antibióticos	69.022	1.430-3330.746
Uso prévio de antibióticos	0. 102	0.006-1.683
História de hospitalização prévia	87.299	1.773-4298.123
Idade >50 anos	28.767	1.708-484.431
Internação >6 dias	0. 994	0.783-1.262

[Note: Discussion antimicrobianos associados à IRAS em vários tipos de unidades de saúde, apontam que MRSA compõem 42,4% dos isolados de *S. aureus* em PAVs[11]. Dados do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (2009) mostraram que MRSA representou 60% das]

Figure 3: Tabela 3 :

[Oliveira and De] , A C Oliveira , De .

[Baquero ()] ‘Antibiotic-selective environments’. F Baquero . *Clinical infectious diseases* 1998. 1 p. . (v. 27, n)

[Weiner ()] ‘Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for’. Lindsey M Weiner . *infection control & hospital epidemiology* 2011-2014. 2016. Disease Control and Prevention. (11) p. .

[Marik ()] ‘Aspiration syndromes: aspiration pneumonia and pneumonitis’. P E Marik . *Hospital Practice* 2010. 1 p. .

[Combes et al. ()] ‘Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia’. A Combes , C E Luyt , J Y Fagon . *Critical Care Medicine* 2007. p. 146154.

[Alvarez et al.] ‘Estratégias de prevenção de Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) na América Latina’. C Alvarez , J Labarca , M Salles . *Braz J Infect* (Dis [online])

[Ribas and Marques ()] ‘Fatores de risco para colonização por bactérias hospitalares multiresistentes em pacientes críticos, cirúrgicos e clínicos em um hospital universitário brasileiro’. Rosineide Ribas , Marques . *Rev Med Minas Gerais*, v 2009. 19 p. .

[Global action plan on antimicrobial resistance ()] *Global action plan on antimicrobial resistance*, 2015. (World Health Organization (WHO))

[Moraes and Santos ()] *Infecções em UTI Geral de um Hospital Universitário. Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, A A P Moraes , R L Santos . 2003. p. .

[Ministério Da ()] *Investigação e controle de bactérias multirresistentes*, Saúde Ministério Da . 2007. Brasília (DF. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA))

[Koneman ()] E W Koneman . *diagnóstico microbiológico: texto e atlas. Traduzido por Eiler Fritsch. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan*, 2010.

[M100-S24 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement (2014)] *M100-S24 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement*, January 2014. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

[Siegel et al. ()] ‘Management of multidrug-resistant organisms in healthy care settings’. J D Siegel , E Rhinehart , M Jackson , L Chiarello . *Am J Infect Control* 2006. 2007. 35 (10) p. . (Suppl 2)

[Ministério Da ()] *Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Edição Comemorativa para o IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar*, Saúde Ministério Da . 2004. Brasília (DF. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

[Magiorakos ()] *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection*, A P Magiorakos . 2012. p. .

[Hidron et al. ()] ‘NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention’. A I Hidron , J R Edwards , J Patel , T C Horan , D M Sievert , D A Pollock . *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006-2007. 2008. 29 (11) p. .

[Ministério Da ()] *Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde*, Saúde Ministério Da . 2017. Brasília (DF. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA))

[Trouillet ()] ‘Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms’. J L Trouillet . *Clinical infectious diseases* 2002. 8 p. .

[Marchaim ()] ‘Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship’. D Marchaim . *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2012. 8 p. .

[Moreira and Filho (2012)] ‘Relationship between antibiotic consumption, oropharyngeal colonization, and ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus in an intensive care unit of a Brazilian teaching hospital’. M R Moreira , Gontijo Filho , PP . *Rev Soc Bras Med Trop* 2012 Feb. 45 (1) p. .

[Askarian et al. ()] ‘Risk factors for rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci in shiraz’. M Askarian , R Afkhamzadeh , A Monabbati , F Daxboeck , O Assadian . *Int J Infect Dis* 2008. 2 p. . (v.12, n.)

[Damasceno] ‘Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão’. Q S Damasceno . *Rev. Esc. Enferm. USP*

[Rossi ()] ‘The challenges of antimicrobial resistance in Brazil’. F Rossi . *Clinical infectious diseases* 2011. 9 p. .

[Safdar and Maki ()] ‘The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant S. aureus, Enterococcus, Gram-Negative Bacilli, Clostridium difficile, and Candida’. N Safdar , D G Maki . *Ann Intern Med* 2002. 136 p. .

[Joseph et al. ()] ‘Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures’. N M Joseph , S Sistla , T K Dutta , A S Badhe , S C Parija . *Int J Infect Div* 2010. p. .