

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,  
o texto completo desta dissertação  
será disponibilizado somente a partir  
de 09/08/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de São José dos Campos  
Instituto de Ciência e Tecnologia

**LEONARDO MOURA BRASIL DA ROCHA SANTOS**

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE A CULTURA DE SALIVA E  
HEMOCULTURA PARA *Klebsiella* spp. EM PACIENTES  
CRÍTICOS?**

2021

**LEONARDO MOURA BRASIL DA ROCHA SANTOS**

**EXISTE RELAÇÃO ENTRE A CULTURA DE SALIVA E  
HEMOCULTURA PARA *Klebsiella* spp. EM PACIENTES CRÍTICOS?**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE pelo Programa de Pós- Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Microbiologia / Imunologia. Linha de pesquisa: Doenças infecciosas de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira

São José dos Campos

2021

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2021]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Santos, Leonardo Moura Brasil da Rocha

Existe relação entre a cultura de saliva e hemocultura para *Klebsiella* spp. em pacientes críticos? / Leonardo Moura Brasil da Rocha Santos. - São José dos Campos : [s.n.], 2021.

36 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2021.

Orientadora: Luciane Dias de Oliveira .

1. *Klebsiella* spp. 2. Saliva. 3. Hemocultura . 4. Farmacorresistência bacteriana múltipla. 5. Cuidados críticos. I. Oliveira , Luciane Dias de, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Assoc. Luciane Dias de Oliveira** (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

**Prof. Dr. Rodolfo de Paula Vieira**

Universidade Brasil

São Paulo

**Prof. Dr. Lucas de Paula Ramos**

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 9 de Agosto de 2021.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Os dados.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1 Coleta dos dados.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.2 As culturas de vigilância utilizadas.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Análise estatística.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.1 Cálculo do n-amostal.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.2 Busca de correlações.....</b>	<b>18</b>
<b>4 RESULTADO.....</b>	<b>20</b>
<b>4.1 Quantificação de culturas positivas para <i>Klebsiella spp</i>.....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 Busca de correlação.....</b>	<b>23</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

Santos LMBR. Existe relação entre a cultura de saliva e hemocultura para *Klebsiella* spp. em pacientes críticos? [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2021.

## RESUMO

O impacto global do surgimento de bactérias multirresistentes leva a necessidade de maiores pesquisas para seu controle, vigilância, identificação, descolonização e novos tratamentos, com destaque para *Klebsiella spp.*, devido sua importância clínica, virulência e alta prevalência. Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva são mais vulneráveis a essa ameaça, necessitando medidas rígidas de controle, identificação precoce, profilaxias e tratamento. Dentro desse contexto uma estratégia é a utilização de culturas de sangue, urina, secreção traqueal, swab anal, axilar e nasal, para identificação do agente bacteriano, mas não é validado cultura de saliva, que por sua vez é meio de cultura para diversos tipos de bactérias, além da microbiota oral participa de diversos tipos fisiopatológicos como pneumonia de aspiração e endocardite mostrando sua disseminação pela corrente sanguínea, essas características conferem relevância clínica. A proposta desse trabalho é validar a cultura de saliva em ambiente de unidade de terapia intensiva determinando seu valor diagnóstico para infecção, sendo a metodologia usada análise estatística com busca de correlações dos resultados de hemoculturas e culturas de saliva proveniente do banco de dados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde de um hospital particular de São José dos Campos. Foram avaliados os resultados de cultura de vigilância do período de 16/01/2018 a 04/06/2021 totalizando 323 culturas pareadas entre saliva, secreção traqueal, sangue e urina provenientes de pacientes que estavam em mais de 5 dias de internação hospitalar e se encontravam na unidade de terapia intensiva. Foi analisado através de método estatístico a relação entre a presença de *Klebsiella ssp.* na cultura de saliva e hemocultura além correlacionando com dados de identificação, gravidade e desfecho. Sendo observado que a cultura de saliva infere os resultados de hemoculturas em relação *Klebsiella spp* em 0.25313 (p) (p 0,001) demonstrando que existe relação entre esses dois sítios de culturas.

Palavras-chave: *Klebsiella* spp. Saliva. Hemocultura. Farmacorresistência bacteriana múltipla. Cuidados críticos. Unidade de terapia intensiva.

Santos LMBR. *Is there a relationship between saliva culture and blood culture for Klebsiella spp. in critically ill patients?*[dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2021.

## **ABSTRACT**

*The global impact of the emergence of multi-resistant bacteria leads to the need for further research for its control, surveillance, identification, decolonization and new treatments, with emphasis on Klebsiella spp., due to its clinical importance, virulence and high prevalence. Intensive Care Unit patients are more vulnerable to this threat, requiring strict control measures, early identification, prophylaxis and treatment. Within this context, a strategy is to use cultures of blood, urine, tracheal secretion, anal, axillary and nasal swab to identify the bacterial agent, but saliva culture is not validated, which in turn is a culture medium for different types of bacteria, in addition to the oral microbiota participates in several pathophysiological types such as aspiration pneumonia and endocarditis showing its dissemination through the bloodstream, these characteristics confer clinical relevance. The purpose of this work is to validate the culture of saliva in an intensive care unit setting, determining its diagnostic value for infection, and the methodology used will be statistical analysis with the search for correlations of the results of blood cultures and saliva cultures from the Service's database. of Infection Control Related to Health Care at a private hospital in São José dos Campos. Surveillance culture results were obtained from 01/16/2018 to 06/04/2021, totaling 323 paired cultures between saliva, tracheal secretion, blood and urine from patients who had been hospitalized for more than 5 days and if found in the intensive care unit. The relationship between the presence of Klebsiella spp. in saliva and blood cultures was analyzed using a statistical method, in addition to correlating with identification, severity and outcome data. Being observed that the saliva culture infers the results of blood cultures in relation to Klebsiella spp in 0.25313 ( $\rho$ ) ( $p$  0.001) demonstrated that there is a relationship between these two culture sites.*

*Keywords: Klebsiella spp. Saliva. Blood culture. Drug resistance. Critical care. Intensive care units.*

## 1 INTRODUÇÃO

Na década de 40 com a produção em massa das penicilinas gerou uma grande expectativa que a guerra contra os micro-organismos estava perto do fim e conseguiríamos vencer, mas nossas expectativas foram rapidamente desfeitas com a descoberta que esses organismos não só desenvolviam mecanismos de resistência, mas também com a rápida velocidade do seu desenvolvimento. Em contra- partida a indústria farmacêutica conseguia desenvolver novos fármacos para combater esses agentes em passos semelhantes.

O surgimento da resistência bacteriana aos antibióticos inicia desde a descoberta do próprio antibiótico, devido ao uso da penicilina contra *Staphylococcus aureus* em menos de um ano de exposição registrou surgimento de resistência. Na década de 80 foram descobertas as bactérias Gram negativas com resistência a betalactamases. Conforme ocorre o surgimento de novos antibióticos diferentes tipos de resistência foram desenvolvendo (Rapp, Urban, 2012). A resistência ao carbapenêmicos iniciou em 1990 primeiramente nas *Pseudomonas* e em 1999 já havia relatos de *Klebsiella* spp resistentes a esses fármacos (Rapp, Urban, 2012). As enterobactérias, com alto poder de transferência de mecanismos de resistência (principalmente plasmidial), que atravessavam fronteiras de países e continentes se espalhando pelo mundo. Não é um exagero considerar as bactérias multirresistentes como uma pandemia, entretanto elas ocorrem predominantemente no sistema hospitalar, de forma gradual e raramente são causa de desastres agudos (Maves et al., 2019). Tornando um grande problema de saúde mundial. (Jernigan et al., 2020)

Sabe-se que estas bactérias possuem uma alta capacidade de adquirir resistência aos antibióticos por diversos mecanismos, caso essa resistência adquirida for por pelo menos 1 agente de três ou mais classes de antimicrobianos

define-se a multirresistência (Magiorakos et al., 2012). As infecções causadas por essas bactérias são difíceis de tratar e estão associadas com alta morbidade, aumento da mortalidade e custo de saúde (Schwaber, Carmeli, 2009; Giske et al., 2008; WHO, 2018). Além disso, essas bactérias apresentam alta capacidade de disseminar entre pessoas, ambientes, e são capazes de transferir seus mecanismos de resistência para outras espécies bacterianas. Em casos mais graves de infecção a opção de tratamento são os carbapenêmicos. Com o desenvolvimento da resistência aos carbapenêmicos cada vez mais frequente, sendo mais comum seu desenvolvimento nas enterobactérias, observa-se um aumento da mortalidade em pacientes com essas infecções (Rapp, Urban, 2012; Cox, 2019), tornando-se uma das maiores ameaças a saúde das pessoas, ao desenvolvimento de novas tecnologias, e à segurança alimentar, não poupando ninguém, afetando todas as pessoas de qualquer país, idade e nível social. Desenvolve naturalmente pelo mau uso de antibióticos seja em humanos, animais ou alimentos acelerando o processo de resistência microbiológica (WHO, 2018).

No ambiente hospitalar, à medida que os tratamentos se especializavam com as novas opções terapêuticas, novas tecnologias, permitindo maior sobrevivência a pacientes em geral, e o aumento do número de pacientes com idade mais avançada e imunossuprimidos, as bactérias no contexto hospitalar tornaram-se foco de preocupação. Em uma estimativa de 2002 foram contabilizados 1,7 milhões de infecções adquiridas em ambiente hospitalar (4,5 em cada 100 admissões) levando a quase 99 000 mil mortes sendo a sexta maior causa de morte nos EUA, com custo estimado de 5 a 10 bilhões de dólares (Peleg, Hooper, 2010).

Em 2008 a maioria das infecções hospitalares nos Estados Unidos eram causadas por um grupo de patógenos intitulados de "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e espécies de *Enterobacterias*) sendo capazes de gerar resistência aos antibióticos e disseminar pelo ambiente,

limitando as opções terapêuticas (Boucher et al., 2009).

Pacientes de Terapia Intensiva são particularmente vulneráveis a essas infecções uma vez que frequentemente estão em estado de imunossupressão, sofrem pressão de colonização e pressão seletiva devido ao uso de antibióticos de amplo espectro (Hynes et al., 2002; Bonten, 2009). Aumentando a incidência de bactérias multirresistentes (Hidron et al., 2008), levando uma preocupação adicional pela escassez de opções terapêuticas (Boucher, 2009; Kollef, Fraser, 2001). Agora a produção de novos antibióticos não acompanha mais a velocidade do desenvolvimento do mecanismo de resistência bacteriana. Sendo não raro o resultado do antibiograma sem opção terapêutica (Cox et al., 2019), e no contexto de terapia intensiva e hospitalar o destaque é para *Klebsiella* spp., devido sua importância clínica, virulência e alta prevalência, sendo necessário estratégias específicas.

Em 2013, o centro de prevenção e controle de doenças americano (*Center of Disease Control and Prevention*) publicou um relatório intitulado “Antibiotic Resistance Threats in United States, 2013” que fez uma estimativa dos patógenos resistentes aos antibióticos nos EUA. Foi usado como instrumento para guiar políticas contra a resistência antimicrobiana (Jernigan, Hatfield, 2020).

Em 2020 o CDC atualiza a estimativa americana desses micro-organismos com dados coletados por uma coorte de 2012 a 2017, fazendo uma análise dos resultados das políticas nacionais no sistema de saúde. Foi observado que as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos mantiveram a incidência a despeito dessas políticas de controle e no grupo de bactérias produtoras de betalactameses de espectro estendido (ESBL) houve aumento na sua incidência. Esse estudo indicou a necessidade de estratégias mais eficientes de identificação e prevenção da disseminação nas populações de risco, aumentando a vigilância local e atividades de prevenção (Jernigan et al., 2020; Paul et al., 2020; Toth et al., 2017).

Este assunto gerou tamanha preocupação que o CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) alertou que a resistência aos antibióticos como um dos maiores desafios para a saúde da humanidade no mundo, já que não há novos fármacos sendo lançados, portanto o tratamento destas infecções tornou-se um desafio (CDC, 2017). Acrescenta-se a esta preocupação o fato dessas bactérias estarem sendo encontradas fora do ambiente hospitalar, especialmente em infecções urinárias. Sabendo disso a Organização Mundial da Saúde (OMS) montou um plano de ação que consiste em 5 estratégias:

- a) Aumento da vigilância sobre as bactérias multirresistente. entendimento quanto mecanismo de resistência;
- b) Fortalecimento em pesquisa;
- c) Reduzir a incidência de infecção;
- d) Otimizar o uso de antibiótico;
- e) Promover medidas sustentáveis contra a resistência microbiológica.

Nesse contexto, medidas de prevenção passaram a ser de suma importância, visto que são medidas sustentáveis de controle de infecção bacteriana, além de controlar a disseminação das bactérias multirresistentes. As medidas de controle prevenção de transmissão e crescimento de bactérias multirresistentes mais conhecidas são (1) Controle do uso de antimicrobianos, minimizando a pressão seletiva do desenvolvimento de resistência; (2) Higiene das mãos e precaução de contato, reduzindo a contaminação cruzada; (3) Banhos de descolonização com clorexidina, descontaminação de orofaringe e digestiva, estratégias de diminuição da prevalência de colonização de bactérias multirresistentes como potencial de diminuir a incidência de infecções por elas; (4) Culturas de vigilância, que visa a busca ativa de portadores dessas bactérias para realizar medidas de isolamento e evitar a disseminação dessas bactérias;(5)

Vigilância epidemiológica determinar o perfil microbiológico e de resistência prevalente para otimizar a antibioticoterapia nas UTIs, detectar mudança no perfil microbiológico a fim de detectar surtos e realizar estratégias de prevenção e controle. (6) Cuidados com dispositivos invasivos que são ótimos meios de formação de biofilme e fim levar a infecção, (7) Controle ambiental com lavagem terminais nos leitos diminuindo a prevalência das bactérias no meio (Marchaim, 2019; Teerawattanapong et al., 2017; Strich, Palmore, 2017; Doernberg, Chambers, 2017).

As pesquisas tem evoluído também para estratégias para descolonização do paciente com tentativas em ainda em ambiente hospitalar ou em ambiente domiciliar. Para as infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), o uso de enxaguante bucal com clorexidina, banhos de clorexidina e uso de mupirocina nasal por 5 dias duas vezes ao mês por seis meses apresentou redução em infecção de 40 % de qualquer causa. (Huang et al., 2013; Huang et al., 2019). Estratégias para descontaminação de orofaringe e trato digestivo em paciente sob ventilação mecânica com expectativa e permanecer no suporte ventilatório por um período maior que 72 horas demonstrou uma redução de mortalidade geral de qualquer causa de 3,5% em relação ao cuidado usual, possivelmente reduzindo a incidência de cepas multirresistentes (de Smet, 2013), além de banhos diários com panos impregnados com clorexidina reduziu o risco de adquirir infecções de corrente sanguínea adquiridas no hospital (Climo et al., 2013).

Dentre as políticas de vigilância a monitorização das bactérias e seu padrão de resistência utilizam materiais de cultura clínica; podendo ser estéreis (sangue, osso, líquido cérebro espinhal, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido sinovial), não estéreis (urina, escarro, secreção traqueal, feridas), e de vigilância (retal, perianal, axilar e nasal). Esses isolados podem não representar uma infecção verdadeira, mas servem como potencial reservatório de transmissão,

fator de risco para o surgimento de infecção, e parâmetro na escolha da antibioticoterapia. (Jenigan et al., 2020).

A cavidade oral possui a segunda comunidade microbiana mais diversa do corpo só perdendo para o trato gastrointestinal (Kilian, 2016) somado a isso tem-se o fato da microbiota oral participar no processo fisiopatológico de diversas doenças de relevância médica, tais como a pneumonia aspirativa (Mandell, 2019), a associação de má higiene oral com o aumento da incidência de endocardite, comprovando a íntima relação da microbiota oral com a corrente sanguínea (Lockhart et al., 2009). Outras doenças sistêmicas tais como diabetes tipo II, câncer de pâncreas, doença de Crohn em pediatria, além de doenças bucais tais como caries e doenças periodontais (Krishnan et al., 2017) e cânceres bucais (Mager et al., 2005).

A saliva representa uma fonte segura e não invasiva de informações potencialmente úteis que podem facilitar a avaliação do estado de saúde e a presença de doenças (Farnaud et al., 2010) no entanto, a cultura salivar não é validada para uso na prática clínica em ambiente de UTI, seja seu uso como finalidade de vigilância ou guia de terapêutica. Como saliva apresenta características que servem como ótimo meio de cultura clínica, sendo um meio de cultura para diversos tipos de bactérias (Aas, 2005), emerge a hipótese ao monitorar a microbiota oral pode-se desenvolver estratégias de controle, descolonização, e guia de tratamento de bactérias multirresistentes.

Esse estudo dentro do plano de ação da Organização Mundial da Saúde encontra-se no contexto de vigilância e pesquisa de bactérias multirresistentes, validando a cultura de saliva como cultura útil para vigilância e controle da disseminação de *Klebsiella* spp. A escolha da *Klebsiella* spp se dá devido ao contexto da terapia intensiva onde essas bactérias são muito frequentes, além de serem a principal bactéria que desenvolve multirresistência, e participa do grupo ESKAPE.

## 6 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que a cultura de saliva, apesar de ser negligenciada na prática clínica, é um excelente discriminador para infecções de corrente sanguínea em relação *Klebsiella* spp., podendo prever 0.25313 ( $\rho$ ) ( $p$  0,001) dos resultados de hemoculturas, demonstrando que existe relação entre esses dois sítios de cultura. Com isso conclui-se que a cultura de saliva é uma cultura importante e deve ser considerada como uma cultura útil na prática clínica e epidemiológica, tendo um papel relevante e devendo se tornar prática habitual em pacientes com mais de 5 dias de internação.

## REFERÊNCIAS\*

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília (ANVISA): ANVISA. [Cited 2021 jun 06] Intervenções e medidas de prevenção e controle da resistência microbiana 5. Available from: [https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/pas\\_web/modulo5/vigilancia.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/pas_web/modulo5/vigilancia.htm)

Bonten MJ. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Crit Care.* 2012;16:142. <https://doi.org/10.1186/cc11417>

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011.

Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 2013 Feb 7;368(6):533-42. doi: 10.1056/NEJMoa1113849.

Cox E, Nambiar S, Baden L. Needed: antimicrobial development. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):783-5. doi: 10.1056/NEJMe1901525.

Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. The threat antibiotic resistance in United States. EUA (Washington): CDC [cited 2017 Jul 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-antibiotic-resistance-report-508.pdf>

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU Patients. *N Engl J Med.* 2009;360(1):20-31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394.

---

\* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Doernberg SB, Chambers HF. Antimicrobial stewardship approaches in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):513-34. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.002.

Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *ScientificWorldJournal*. 2010 Mar 16;10:434-56. doi: 10.1100/tsw.2010.38.

Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does This patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020; 22;71(5):1339-47. doi: 10.1093/cid/ciaa039.

Fiddian-Green RG, Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? *Crit Care Med*. 1991;19(6):763-9.

Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, ReAct-Action on antibiotic resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gramnegative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):813-21. doi:10.1128/AAC.01169-07.

Hair JF, Tathan RL, Anderson RE, Black WC. *Análise multivariada de dados*. 5. ed. Porto Alegre: Bookman; 2005.

Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. 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, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011. doi: 10.1086/591861. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(1):107.

Higuchi JH, Johanson WG Jr. Colonization and bronchopulmonary infection. *Clin Chest Med*. 1982;3(1):133-42.

Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, Merrill-Bell A, Nicholson M, Villaruel E. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. *Dynamics*. 2002 Spring;13(1):17-20, 22-4; quiz 25-6. Erratum in: *Dynamics*. 2002 Winter;13(4):24.

Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al.

Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-65. doi: 10.1056/NEJMoa1207290.

Huang SS, Singh R, McKinnell JA, Park S, Gombosev A, Eells SJ, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA Carriers. *N Engl J Med*. 2019;14:380(7):638-50. doi: 10.1056/NEJMoa1716771.

Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SJ, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020; 2:382(14):1309-19. doi: 10.1056/NEJMoa1914433.

Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;18:221(10):657-66. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865.

Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001; 20:134(4):298-314. doi: 10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00014.

Krishnan K, Chen T, Paster BJ. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis*. 2017;23(3):276-86. doi: 10.1111/odi.12509.

Levy PS, Lemeshow S. Sampling of populations: methods and applications. New York: John Wiley & Sons; 1999.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(10):1238-44. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0046.

Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2019; 380:651-63. doi: 10.1056/NEJMra1714562.

Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*. 2005 Jul 7;3:27. doi: 10.1186/1479-5876-3-27. PMID: 15987522; PMCID: PMC1226180.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria:

an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 201;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive care unit preparedness during pandemics and other biological threats. *Crit Care Clin.* 2019 Oct;35(4):609-18. doi: 10.1016/j.ccc.2019.06.001.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control.* 2000;28(6):429-48. doi: 10.1067/mic.2000.110544.

Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888-906. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.

Paul P, Slayton RB, Kallen AJ, Walters MS, Jernigan JA. Modeling regional transmission and containment of a healthcare-associated multidrug-resistant organism. *Clin Infect Dis.* 2020;16:70(3):388-94. doi: 10.1093/cid/ciz248.

Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;13:362(19):1804-13. doi: 10.1056/NEJMra0904124.

Rapp RP, Urban C. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy.* 2012;32(5):399-407. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01035.x.

Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care.* 2009;13(1):106. doi: 10.1186/cc7136.

Strich JR, Palmore TN. Preventing transmission of multidrug-resistant pathogens in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):535-50. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.010.

Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant gram-negative bacteria in adult intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 May 15;64(suppl\_2):S51-S60. doi: 10.1093/cid/cix112. PMID: 28475791.

Toth DJA, Khader K, Slayton RB, Kallen AJ, Gundlapalli AV, O'Hagan JJ, et al. The Potential for interventions in a long-term acute care hospital to reduce transmission of carbapenem- resistant enterobacteriaceae in affiliated healthcare facilities. *Clin Infect Dis.* 2017;15:65(4):581-7. doi: 10.1093/cid/cix370.

World Health Organization – WHO [Internet]. WHO [cited 2018 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibioticresistance>.