

Journal of **INFECTION CONTROL**

ISSN 2316-5324 | Ano III . Volume 3 . Número 3 . 2014

Journal of INFECTION CONTROL

*Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control
and Hospital Epidemiology Professionals*

ISSN 2316-5324 . Ano III . Volume 3 . Número 3 . 2014

Executive Editor

Luis Fernando Waib, SP, Brazil
Marcelo Carneiro, RS, Brazil
Flávia Julyana Pina Trench, PR, Brazil

National Editorial Board

Adão Machado, RS, Brazil
Adriana Cristina de Oliveira, MG, Brazil
Alberto Chebabo, RJ, Brazil
Alessandro C Pasqualotto, RS, Brazil
Alexandre P. Zavascki, RS, Brazil
Alexandre Marra, SP, Brazil
Anaclara Ferreira Veiga Tipple, GO, Brazil
Ariany Gonçalves, DF, Brazil
Claudia Maria Dantas Maio Carrilho, PR, Brazil
Claudia Vallone Silva, SP, Brazil
Clovis Arns da Cunha, PR, Brazil
Elisângela Fernandes da Silva, RN, Brazil
Guilherme Augusto Armond, MG, Brazil
Icaro Boscowski, SP, Brazil
Isabela Pereira Rodrigues, DF, Brazil
Iza Maria Fraga Lobo, SE, Brazil
José David Urbaz Brito, DF, Brazil
Julival Ribeiro, DF, Brazil
Kátia Gonçalves Costa, RJ, Brazil
Kazuko Uchikawa Graziano, SP, Brazil
Lessandra Michelin, RS, Brazil
Loriane Rita Konkewicz, RS, Brazil
Luci Corrêa, SP, Brazil
Luciana Maria de Medeiros Pacheco, AL, Brazil
Maria Clara Padoveze, SP, Brazil
Maria Helena Marques Fonseca De Britto, RN, Brazil
Mária Tereza Freitas Tenório, AL, Brazil
Marília Dalva Turch, GO, Brazil
Marise Reis de Freitas, RN, Brazil
Nádia Mora Kuplich, RS, Brazil
Nirley Marques Borges, SE, Brazil
Patrícia de Cássia Bezerra Fonseca, RN, Brazil
Rodrigo Santos, RS, Brazil
Rosângela Maria Moraes da Costa, RN, Brazil
Thaís Guimaraes, SP, Brazil
Wanessa Trindade Clemente, MG, Brazil

International Editorial Board

Omar Vesga, Colombia
Pola Brenner, Chile
Suzanne Bradley, United States of America

Associate Editors

Afonso Barth, RS, Brazil
Ana Cristina Gales, SP, Brazil
Anna Sara Shaffermann Levin, SP, Brazil
Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros, SP, Brazil
Rosana Richtmann, SP, Brazil

Graphic Design and Diagramming

Álvaro Ivan Heming, RS, Brazil aih.alvaro@hotmail.com

The Journal of Infection Control (JIC) the official journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals, publishes studies dealing with all aspects of infection control and hospital epidemiology. The JIC publishes original, peer-reviewed articles, short communication, note and letter. Each three months, the distinguished Editorial Board monitors and selects only the best articles. Executives Editors: Luis Fernando Waib, MD, ID, MSc and Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequency: Published 4 times a year.

O Jornal de Controle de Infecção (JIC) é a publicação oficial da Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, publica estudos sobre todos os aspectos de controle de infecção e epidemiologia hospitalar. O JIC publica estudos originais, revisões, comunicações breves, notas e cartas. A cada três meses o corpo editorial, editores associados monitoram e selecionam somente os melhores artigos. Editores Executivos: Luis Fernando Waib, MD, ID, MSc e Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequência: Publicação 4 vezes ao ano.

CLIQUE AQUI E CONFIRA TODAS AS EDIÇÕES DO JIC

ÍNDICE

Editorial JIC	4
Abreviaturas	5
Diretrizes da ESCMID para o gerenciamento de medidas de controle de infecção a fim de reduzir a transmissão de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes em pacientes hospitalizados	6
Destaques:	
O papel da higiene das mãos para prevenir disseminação das BGN MDR	10
O papel das precauções de contato para prevenir propagação	11
O papel das culturas de triagem Ativas para prevenir propagação	13
O papel da limpeza ambiental para prevenir propagação	15
Limpeza ambiental em situações Epidêmicas	17
Limpeza ambiental em situações Endêmicas	17
O papel da gestão antimicrobiana (ABS) para impedir a propagação	17
ABS em situações epidêmicas.....	18
ABS em situações endêmicas.....	19
O papel da infraestrutura e educação para reduzir a propagação	20
Recomendações	20
Recomendações básicas em situação endêmica: Enterobacteria produtora de ESBL.....	24
Recomendações básicas em situação endêmica: Klebsiella pneumoniae-MDR	25
Recomendações básicas em situação endêmica: Acinetobacter baumannii-MDR	26
Recomendações básicas em situação endêmica: Stenotrophomonas maltophilia	27
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Enterobacteria Produtora de ESBL	28
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Klebsiella pneumoniae-MDR	29
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Pseudomonas aeruginosa-MDR	30
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Acinetobacter baumannii-MDR	31
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Burkholderia cepacia	32
Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: Stenotrophomonas maltophilia	33
Abordagem / Agradecimentos / Declaração	34
Referências	35

EDITORIAL

*“Nenhum homem é uma ilha, completo em si próprio;
cada ser humano é uma parte do continente,
uma parte de um todo.” John Donne*

A frase acima é particularmente verdadeira quando avaliamos situações pela ótica do controlador de infecção.

Nesta função é necessário que trabalhemos em parceria, de forma sincronizada e em harmonia, que tenhamos a capacidade de nos aproximar a ponto de enxergar o que é microscópico e simultaneamente manter uma visão distanciada que possibilite compreender fenômenos de maior amplitude impactantes para nossa realidade.

Só assim seremos capazes de tomar atitudes adequadas seja para prevenção e controle, seja para atitudes mais assistenciais no âmbito hospitalar de tal maneira que as circunstâncias não nos arrastem e peguem de surpresa.

Este tipo de atitude não se constrói sozinho ou sem a existência de parcerias sólidas, sejam locais ou em redes ampliadas.

Feitas tais considerações temos o prazer de apresentar a versão em Português das “Diretrizes da ESCMID para o gerenciamento de medidas de controle de infecção a fim de reduzir a transmissão de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes em pacientes hospitalizados”.

Esta publicação só foi possível através da parceria estabelecida entre o ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) e a ABIH (Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar) e que principiou com a avaliação crítica do documento por membros das regionais da ABIH, encaminhamento das considerações feitas ao documento, análise das considerações, ajustes e publicação das Diretrizes em língua inglesa pelo ESCMID e a posterior liberação para publicação no Brasil após a tradução para o português.

O processo de produção destas “Diretrizes” em sua versão brasileira possibilitou a sedimentação das relações de intercâmbio de conhecimento entre as duas entidades envolvidas (ABIH e ESCMID) além de oferecer um excelente alicerce para o enfrentamento do que talvez seja o maior desafio para o controle de infecções relacionadas a assistência à saúde atualmente: como reduzir a transmissão de bactérias multidroga-resistentes dentro do ambiente hospitalar.

Esperamos que a leitura seja proveitosa para todos.

Os Editores.

ABREVIATURAS

ABS	<i>Antibiotic stewardship</i>
APIC	<i>Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology</i>
ASC	<i>Active Screening Cultures</i>
CAUTI	<i>Catheter-associated urinary tract infections</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CP	<i>Contact Precautions</i>
CLABSI	<i>Central line-associated bloodstream infection</i>
CRAB	<i>Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii</i>
CRE	<i>Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae</i>
CRKP	<i>Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae</i>
CRPA	<i>Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa</i>
EARS-Net	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance System network</i>
EC	<i>Environmental Cleaning</i>
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta Lactamases</i>
HAI	<i>Healthcare Associated Infection</i>
HCW	<i>Health Care Worker</i>
HH	<i>Hand Hygiene</i>
HICPAC	<i>Health Care Infection Control Practices Advisory Committee</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IPC	<i>Infection Prevention and Control</i>
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>
LTCF	<i>Long term care facilities</i>
MDR	<i>Multi Drug Resistany</i>
GNB	<i>Gram 72 Negative Bacteria</i>
MRSA	<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
NNIS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance System</i>
NHSN	<i>National Healthcare Safety Network</i>
PFGE	<i>Pulsed Field Gel Electrophoresis</i>
SSI	<i>Surgical Site Infections</i>
VRE	<i>Vancomycin-Resistant Enterococci</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

ARTIGO ORIGINAL

Diretrizes da ESCMID para o gerenciamento de medidas de controle de infecção a fim de reduzir a transmissão de bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes em pacientes hospitalizados

AUTORES

Evelina Tacconelli¹, Maria Adriana Cataldo², Stephanie J. Dancer³, Giulia De Angelis⁴, Marco Falcone⁵, Uwe Frank⁶, Gunnar Kahlmeter⁷, Angelo Pan⁸, Nicola Petrosillo⁹, Jesús Rodríguez-Baño¹⁰, Nalini Singh¹¹, Mario Venditti⁵, Deborah S. Yokoe¹², Barry Cookson¹³.

Revisão com tradução/adaptação para versão em português autorizada pela ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Marcelo Carneiro (RS), Luis Fernando Waib (SP), Viviane Maria de Carvalho. H. Dias (PR), Lessandra Michelim Rodriguez Nunes Vieira (RS), Marcelo Maranhão Antunes (PE), Flávia Julyana Pina Trench (PR).

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine I, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany;

²Clinical Department, National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani", Rome, Italy;

³Department of Microbiology, Hairmyres Hospital, East Kilbride, Lanarkshire;

⁴Infectious Diseases, Università Cattolica Sacro Cuore, Rome, Italy;

⁵Department of Public Health and Infectious Diseases, Policlinico Umberto I, "Sapienza" University, Rome, Italy;

⁶Division of Infection Control and Hospital Epidemiology, Department of Infectious Diseases, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany;

⁷Department of Clinical Microbiology Central Hospital Växjö Sweden;

⁸Infectious and Tropical Diseases, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona, Italy, and Infectious Risk Area, Health and Social Regional Agency of Emilia-Romagna, Bologna, Italy;

⁹Infectious Diseases II Division, National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani", Rome, Italy;

¹⁰Unidad Clínica de Enfermedades 22 Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, and Departamento de 23 Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain, and Spanish Network for Research In Infectious Diseases, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain;

¹¹Department of Pediatrics, Epidemiology and Global Health, Children's National Medical Center, The George Washington University, Washington DC 20010, USA;

¹²Infectious Diseases Division, Department of Medicine, Brigham Clinical Microbiology and Infection and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

¹³Medical Microbiology, Honorary Professor in Medical Microbiology, Division of Infection and Immunity, University College London, London, England.

Evelina.Tacconelli@med.uni-tuebingen.de

RESUMO

Infecções relacionadas à assistência à saúde por bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes (BGN-MDR) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Algumas diretrizes, baseadas em evidências, foram produzidas depois de uma revisão sistemática de estudos publicados sobre prevenção de infecção e intervenção de controle destinadas a reduzir a transmissão de BGN-MDR. As recomendações são estratificadas por tipo de prevenção, controle de intervenção e espécies de BGN-MDR, apresentadas na forma de práticas "básicas" e recomendadas a todas as instituições de cuidados

agudos e "abordagens especiais adicionais" a serem consideradas quando, ainda, há evidência clínica e/ou epidemiológica e/ou molecular de transmissão contínua, não obstante a aplicação das medidas básicas. O nível de evidência e o grau de cada recomendação foram definidos de acordo com a abordagem GRADE.

Palavras-chave: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Enterobacteriaceae*, β -lactamase de amplo espectro, diretriz, controle de infecção, *Bactéria Gram-negativa multirresistente*, epidemia, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*.

These guidelines are endorsed by the Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), and Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie Italiane Malattie (SIMPIOS). Please note that many other international Societies asked to review the document for the endorsement. The complete list will be updated before publication.

INTRODUÇÃO

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A terapia é cada vez mais difícil devido ao aumento da taxa de resistência antimicrobiana entre os patógenos comuns de IRAS. Ao longo da última década, bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes (BGN-MDR), incluindo *Pseudomonas aeruginosa*-MDR, *Acinetobacter baumannii*-MDR e *Enterobacteriaceae* produtoras de β -lactamases de amplo espectro (ESBL) e carbapenemases, têm sido implicadas em graves IRAS e suas ocorrências têm aumentado de forma constante.

Em 2011, a Rede Europeia de Vigilância de Resistência Antimicrobiana (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System network, EARS-Net*), incluindo 29 países europeus, relatou um aumento geral na Europa da resistência antimicrobiana dos patógenos Gram-negativos sob vigilância (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *P. aeruginosa*, disponível em: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=998). A proporção relatada das *E. coli* isoladas resistentes à terceira geração de cefalosporinas (a maioria das quais eram produtoras de ESBL) variou de 3% para 36%, e aumentou, significativamente, ao longo dos últimos 4 anos, em mais da metade dos países declarantes do EARS-Net. Altas proporções de *P. aeruginosa* resistentes a antimicrobianos têm sido relatadas por diversos países, especialmente na parte sul e oriental da Europa, com 15,3% dos isolados resistentes a, pelo menos, três classes de antimicrobianos e 4,6% resistentes a todas as cinco classes de antimicrobianos sob vigilância. As tendências de resistência aos carbapenens mostraram aumento significativo entre 2008 e 2011 em cinco países (Áustria, Chipre, Dinamarca, Grécia e França). Em 2011, 22,3% de todas as *K. pneumoniae* invasivas isoladas eram resistentes a, no mínimo, três classes de antimicrobianos. Notavelmente, foi relatado um aumento significativo na resistência aos carbapenens nas *K. pneumoniae*, de 8% para 15%, no período de 2005-2010 (disponível em: http://www.ecdc.europa.eu/en/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=580).

Nos EUA, os dados relatados para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*), Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais (*National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS*) e Rede Nacional de Segurança na Assistência à Saúde (*National Health Care Safety Network, NHSN*) refletem um aumento, na última década, das taxas de infecções causadas por algumas BGN MDR, definidas como resistência a um ou mais agentes antimicrobianos testados em três ou mais classes de antimicrobianos.¹ Entre os organismos Gram-negativos relacionados à infecção da corrente sanguínea associada ao cateter venoso central, infecção do trato urinário relacionada ao uso de cateter, pneumonia associada à ventilação mecânica e infecção de ferimento cirúrgico que foram notificados ao *National Health Care Safety Network*, durante 2009-2010, cerca de 15% das *K. pneumoniae* ou *Klebsiella oxytoca*, 2% das *E. coli*, e 65% das *A. baumannii* isoladas preencheram os critérios de BGN-MDR. Além disso, quase um quinto dos hospitais que relataram infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central ou infecções do trato urinário associadas ao uso de cateter devido a espécies de *Klebsiella* isoladas, observaram a ocorrência de *Klebsiella* isoladas e resistentes aos carbapenens, o que reflete a penetração das BGN MDR no meio microbiológico de muitos hospitais dos EUA.¹ Como em muitos outros países, o surgimento de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases e, em particular, *K. pneumoniae* isoladas contendo o gene *bla_{kpc}*, tem se tornado um grande problema de saúde epidemiológica, com a tipagem por sequenciamento de multilocus ST258 representando, aproximadamente, 70% das *K. pneumoniae* isoladas produtoras de carbapenemase enviadas para o CDC.² Mais preocupante ainda é a propagação rápida, tanto

nos EUA quanto na Europa, das *Enterobacterias*, abrigando a *New Delhi metallo- β -lactamase* e as *K. pneumoniae* carbapenemase em pacientes hospitalizados.³

As medidas de prevenção e controle de infecções (PCI), aplicadas, em hospitais, para as BGN-MDR variam amplamente, tanto internamente quanto em diferentes países.⁴ Uma abordagem harmonizada, decorrente da aplicação de estratégias centrais baseadas em evidências e estratégias específicas relacionadas a características e contexto locais, deve resultar em uma situação mais comparável. No entanto, não há consenso quanto às intervenções mais eficazes de PCI ou a melhor combinação de intervenções para reduzir a transmissão de BGN-MDR em pacientes hospitalizados. Em particular, não há consenso sobre espécies ou tipos que são mais propensos a exigir medidas de controle, ou sobre o papel da triagem para identificar portadores. Diretrizes anteriores ou não abordaram ou apresentaram apenas considerações limitadas sobre as implicações da PCI de BGN MDR. As diretrizes do Comitê Consultivo de Práticas em Controle de Infecção Associada à Assistência Médica (*Health Care Infection Control Practices Advisory Committee HICPAC/CDC*), publicadas em 2006, forneceram apenas uma orientação genérica para controle de todos os organismos MDR.⁵ Diretrizes para o controle de IRAS devido às *Enterobacterias* resistentes à carbapenem (ERC) foram publicados, em 2009,⁶ e, em 2012, pelo CDC (disponível em: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>) e, em 2011, pelo *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) (disponível em http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf). Embora estas publicações se concentrem em controlar a propagação de cepas de BGN MDR, elas não proporcionam uma análise do grau de recomendação ou nível de evidência.

Foi realizada uma revisão sistemática dos artigos publicados sobre este tema com o objetivo de determinar os efeitos de diferentes intervenções de PCI, destinadas a minimizar a propagação de BGN MDR e definir as indicações à aplicação de medidas de PCI para tipos específicos de cepas resistentes em pacientes adultos hospitalizados. As diretrizes foram elaboradas com o objetivo de serem úteis a uma ampla gama de profissionais de saúde, como médicos especialistas ou outros profissionais da área (doenças infecciosas, microbiologia, cirurgia, cuidados intensivos), agentes de saúde pública, profissionais de controle de infecção, pessoal administrativo em hospitais e epidemiologistas.

MÉTODOS

Os artigos que apresentam dados relativos ao controle da disseminação, em pacientes hospitalizados, de *P. aeruginosa* MDR, *A. baumannii* e *Enterobacteriaceae* e organismos intrinsecamente resistentes a agentes antimicrobianos de amplo espectro, tais como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*, foram identificados através de pesquisas informatizadas da literatura, utilizando a base de dados MEDLINE (*National Library of Medicine Bethesda, MD*), EMBASE e a base de dados Cochrane e revisando as referências de artigos recuperados. Para o desenvolvimento do histórico, revisaram-se artigos que descreviam a epidemiologia das bactérias alvo. Os organismos MDR foram definidos de acordo com a definição do ECDC/CDC,⁷ como aqueles microrganismos resistentes a, no mínimo, um agente de três ou mais categorias antimicrobianas. A lista de termos de pesquisa incluiu: “*Pseudomonas*” ou “*Citrobacter*” ou “*Enterobacter*” ou “*Escherichia*” ou “*Klebsiella*” ou “*Morganella*” ou “*Proteus*” ou “*Providencia*” ou “*Serratia*” ou “*Acinetobacter*” ou “*Enterobacteriaceae*” ou “*Stenotrophomonas maltophilia*” ou “*Burkholderia cepacia*” e “resistência à droga” ou “resistência aos antibióticos” e “infecção cruzada” ou “controle de infecção” ou “prevenção de infecção” ou “isolamento do paciente”

ou “coorte” ou “luvas” ou “roupas de proteção” ou “lavar as mãos” ou “higiene das mãos” ou “desinfetante” ou “limpador” ou “desinfetante” ou “isolamento preventivo” ou “antisepsia” ou “desinfecção” ou “esterilização” ou “limpeza ambiental” ou “cultura de triagem” ou “surto de doenças” ou “restrição ou ciclo de antibiótico”. A busca foi restrita a artigos completos publicados, em inglês, até novembro de 2011, incluindo pacientes adultos (> 16 anos de idade). Os artigos que relatam intervenção (ações) na população pediátrica foram excluídos, e nenhuma tentativa foi feita para obter informações sobre estudos inéditos. Como era esperado que os dados de ensaios clínicos randomizados fossem limitados, foram, ainda, analisados ensaios clínicos não randomizados controlados, séries temporais interrompidas e estudos antes e depois, que compararam enfermarias ou hospitais, que aplicavam duas políticas distintas de intervenção para controlar a propagação de BGN MDR. Foram revistos, também, investigações de surtos e estudos de coort. Relatos de casos únicos foram excluídos. Os artigos foram revisados de acordo com a definição epidemiológica (epidêmico contra endêmico, consulte a Tabela 1).

Tabela 1. Definições de situações epidemiológicas.

Endêmica	Situações onde há constantes desafios a partir da admissão de pacientes colonizados ou infectados com BGN-MDR
Epidêmica (surto)	Situações onde há um aumento incomum ou inesperado de casos de infecções devido às BGN-MDR já isoladas no hospital, ou emergência de infecções, causadas pelas BGN MDR com ou sem análise molecular das cepas BGN MDR, bactérias Gram-negativas multidroga-resistentes.

O termo “epidemia” (surto) foi definido como um aumento anormal ou inesperado de casos de infecções devido às BGN MDR já isoladas no hospital, ou ao surgimento de casos de infecção devido a uma nova BGN MDR, com ou sem a análise molecular das cepas. O termo “endêmico” foi aplicado a situações em que existiam constantes desafios, provenientes das admissões de pacientes colonizados ou infectados com BGN MDR, mas sem grandes mudanças ao longo do tempo, reconhecidas como aquisições distintas a partir de uma fonte comum. Os vários tipos de intervenções de PCI utilizados para prevenir e controlar a propagação das BGN MDR foram agrupados em cinco categorias principais: medidas de higiene das mãos (HM), culturas de vigilância ativa (ASC), precauções de contato (PC), limpeza ambiental (LA) e gestão de antimicrobianos (ABS).

A qualidade dos estudos foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, enquanto que o grau de recomendação foi classificado como forte ou condicional, de acordo com a metodologia GRADE (disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org>).

Tabela 3. Fatores que aumentam ou diminuem o nível da qualidade de estudos de acordo com a abordagem GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Desenho do Estudo	Qualidade Inicial de um corpo de evidências	Diminuição da qualidade	Aumento da qualidade
Testes randomizados	Alta	Risco de viés	Grande efeito (RRR 50% ou RR 2)
Estudos observacionais	Baixa	Indiretos Imprecisos Viés de Publicação	Dose-Resposta Todos os fatores de confusão residuais plausíveis podem estar trabalhando para reduzir o efeito demonstrado ou aumentar o efeito se o efeito não foi observado.

RRR, redução relativa de risco; RR, risco relativo

Tabela 2. Qualidade da evidência e grau de recomendação de acordo com a abordagem GRADE (disponível em: <http://gradeworkinggroup.org>).

Qualidade da evidência	
Alta	Muito confiante de que o verdadeiro efeito situa-se próximo à estimativa do efeito.
Moderado	Moderadamente, confiante na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito, provavelmente, está próximo à estimativa do efeito, mas existe a possibilidade que seja substancialmente diferente.
Baixa	Confiância na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser, substancialmente, diferente da estimativa do efeito.
Muito baixa	Pouquíssima confiância na estimativa do efeito: o verdadeiro efeito é, provavelmente, muito diferente da estimativa do efeito.
Grau de recomendação	
Forte	Grandes diferenças entre as consequências desejáveis e indesejáveis. Alta confiância na magnitude das estimativas de efeito da intervenção sobre os desfechos importantes.
Condicional	Pequeno benefício real e baixa certeza para este benefício. Grande variabilidade nos valores e preferências, ou incerteza nos valores e preferências. Alto custo de uma intervenção.

org). As tabelas 2 e 3 descrevem, em detalhes, a abordagem GRADE, níveis de evidência e determinantes da qualidade. Em caso de discordância entre os membros, a qualidade do artigo relatando epidemias foi ainda definida através da lista de verificação ORION para relatos de surtos.⁸ Para evidência cumulativa, os autores concordaram que uma classificação geral “moderada” exigia, pelo menos, uma intervenção de qualidade “moderada” e que a soma de estudos “moderados” de pesquisa, mais os estudos de pesquisa “baixos”, precisava ser $\geq 50\%$ das evidências disponíveis. Para o desenvolvimento das diretrizes, foram seguidas as recomendações do Comitê de Diretrizes de Padrões e Práticas (Standard and Practice Guidelines Committee) (disponível em: http://www.idsociety.org/Guideline_Resources/).

A principal limitação da classificação da evidência para as medidas de PCI e BGN MDR estava relacionada ao fato de que quase todas as medidas foram incluídas em diferentes combinações e abordagens multifacetadas. Quando múltiplas intervenções foram introduzidas, em diferentes momentos, os autores analisaram a intervenção única de acordo com a magnitude relacionada ao efeito. Em caso de múltiplas intervenções, introduzidas ao mesmo tempo, a evidência e a força das recomendações foram derivadas da avaliação cumulativa da eficácia do todo o pacote onde a medida específica da PCI foi incluída.

Mecanismos de Transmissão

A revisão da literatura sobre os mecanismos de transmissão das BGN-MDR foi problemática por três razões principais: (i) o baixo número de estudos, (ii) a baixa disponibilidade de estudos de alta qualidade e (iii) a alta heterogeneidade de definições, configurações e patógenos. A transmissão de paciente para paciente foi, frequentemente, considerada a via mais importante de transmissão sempre que vários pacientes compartilhavam isolados com relação clonal. Isso está baseado na hipótese de que pacientes colonizados ou infectados são o único reservatório para o microrganismo. No entanto, vetores intermediários para disseminação entre os pacientes, incluindo mãos contaminadas dos profissionais da área da saúde (PAS), ambientes contaminados e visitantes, também devem ser levados em consideração para a prevenção e controle da saúde associada à transmissão das BGN MDR.

Escherichia coli patogênica extraintestinal

Embora seja uma causa importante de IRAS, a *E. coli* é, principalmente, um patógeno comunitário. À medida que o influxo constante de isolados da comunidade, colonizando pacientes na admissão hospitalar, é altamente significativo na epidemiologia desse organismo, dentro dos hospitais, a compreensão do complexo comportamento epidemiológico da *E. coli*, na comunidade, é fundamental para a interpretação adequada de estudos sobre a epidemiologia da *E. coli* em pacientes hospitalizados. Esse microrganismo pertence à flora intestinal normal em humanos, outros mamíferos e aves. As cepas têm sido, tradicionalmente, classificadas como comensais (porque causam doença menos frequentemente e pertencem, principalmente, aos grupos filogenéticos A e B1), patogênica intestinal (principalmente, patógenos obrigatórios) e patogênica extraintestinal (mais frequentemente dos grupos filogenéticos B2 e D). Essas últimas são as cepas predominantes em 20% dos indivíduos e abrigam os fatores de virulência típicos que causam este tipo de infecção quando chegam ao local apropriado, no intestino, o qual serve como seu reservatório primário.⁹ Acredita-se que a transmissão da *E. coli* patogênica extraintestinal, na comunidade, ocorre de pessoa para pessoa, através do contato direto ou por meio de uma rota fecal-oral, ou de alimentos e/ou água contaminados.¹⁰ Diversos grupos clonais de *E. coli* patogênica extraintestinal resistente a antibióticos, especificamente, O15:H1-D-ST393, CGA-D-ST69 e O25b:H4-B2-ST131, estão, amplamente, distribuídos e associados, principalmente, a surtos comunitários de infecções do trato urinário.¹⁰⁻¹⁵ É provável que a propagação desses grupos clonais, dentro dos hospitais, tenha ocorrido muito antes, mas passou despercebida na ausência de um marcador epidemiológico, tal como a resistência aos antibióticos. Os alimentos foram suspeitos de ser a principal fonte para O15:H1-D-ST393 e CGA-D-ST69,¹⁰ mas as principais fontes e mecanismos de transmissão para O25b:H4-B2-ST131, ainda, não estão claras.

A epidemiologia da *E. coli* dentro dos serviços de saúde não tem sido estudada extensivamente. Os pesquisadores se concentraram, principalmente, em MDR isoladas. No entanto, os reservatórios e os mecanismos de transmissão raramente foram investigados. Os resultados da tipagem molecular devem ser interpretados com cautela. A constatação de cepas com relação clonal não significa, necessariamente, que houve transmissão dentro da instituição de saúde, mas sim pode refletir o influxo de um clone ou de clones bem sucedidos a partir da comunidade.¹⁶⁻¹⁹ Isolados da comunidade pertencentes a esses grupos clonais têm demonstrado um alto grau de semelhança, em dendogramas por eletroforese, em gel de campo pulsado, mesmo quando isolados de pacientes de diferentes áreas.¹⁵ Assim, os resultados de tipagem molecular de isolados nosocomiais devem ser combinados com o conhecimento de clones em circulação na comunidade e a epidemiologia clínica (por exemplo, data de admissão e quando a primeira tipagem foi positiva) para uma

interpretação significativa. Esses dados podem fornecer também, sem dúvida, evidência de um influxo constante de diversas cepas clonadas da comunidade. Sem essa informação epidemiológica detalhada, pode-se de outra forma, por engano, considerar tal situação para compor um surto nosocomial. Finalmente, os produtos alimentares contaminados são conhecidos por, com frequência, funcionarem como veículos para cepas de *E. coli*.²⁰ No entanto, a significância da transmissão alimentar de *E. coli* resistentes a antibióticos, dentro de hospitais, tem sido pouco estudada em países desenvolvidos.

Nos anos 1960 e 1980, alguns surtos nosocomiais de pielonefrite foram indiretamente associados à transmissão por PAS.²¹⁻²³ Em 2001, Paterson et al.²⁴ relataram um surto clonal causado por *E. coli* produtora de ESBL, em uma unidade de transplante de fígado, causando bacteremia em dois pacientes, com sete outros somente colonizados. A cepa epidêmica não foi encontrada no ambiente ou nas mãos de funcionários. As PC e a descolonização intestinal de pacientes com norfloxacina, ativa contra a cepa da epidemia, foram instituídos e o surto erradicado.

Alguns poucos estudos têm tentado identificar reservatórios ambientais, apesar do fato de que, em alguns casos, pacientes abrigando isolados com relação clonal não tinham sobreposição de permanência na unidade. Num estudo realizado no Brasil, a *E. coli* foi encontrada, nas mãos de apenas um em cada 100 PAS, enquanto outros organismos foram encontrados com muito mais frequência.²⁵ Em um estudo, em pacientes, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Harris et al.²⁶ encontraram em 23 pacientes, de um total de mais de 1800 admissões, colonização com *E. coli* produtoras de ESBL durante a sua permanência na UTI. Em apenas três destes 23 pacientes, os isolados eram idênticos na eletroforese em gel de campo pulsado em relação àqueles encontrados em outros 74 pacientes colonizados na admissão, sugerindo que a transmissão de paciente para paciente não era uma causa importante para aquisição de *E. coli* produtora de ESBL, nessa UTI, em um ambiente livre de surto. Mais uma vez, fontes ambientais ou alimentares não foram investigadas.

Recentemente, três estudos investigaram a dinâmica da transmissão de *E. coli* produtoras de ESBL. Adler et al.²⁷ focaram seu estudo em duas enfermarias de reabilitação geriátrica em Israel. Eles descobriram que 32 das 59 "novas aquisições" (54%) foram atribuídas a outro paciente e isso foi, particularmente, frequente para dois clones específicos (ST131 produzindo CTX-M-27 e ST372 produzindo SHV-5). Curiosamente, a situação foi diferente, em um Hospital terciário da Suíça, onde a *E. coli* produtora de ESBL foi adquirida apenas por 1,5% dos pacientes do hospital em contato com pacientes colonizados/infectados.²⁸ Além disso, em outro estudo, a transmissão de *E. coli* produtora de ESBL mostrou ser mais frequente em famílias que em ambiente hospitalar.²⁹ Esses resultados sugerem que as transmissões de pessoa para pessoa de algumas *E. coli* produtoras de ESBL ocorrem, mas não são comuns na maioria dos ambientes hospitalares.

Klebsiella spp.

Houve vários estudos recentes sobre a epidemiologia da *K. pneumoniae* como um agente patogênico nosocomial. Esse organismo mostra uma clara tendência a se espalhar de forma clonal dentro das instituições de saúde e apresentar uma capacidade especial para causar surtos nosocomiais.^{30,31} Essa pode ser uma característica de alguma resistência específica bem sucedida a clones e antibióticos e proporcionar uma vantagem adicional nos ambientes hospitalares para tais clones. A transmissão cruzada via mãos dos PAS parece ser importante na disseminação nosocomial das cepas de *K. pneumoniae*.³¹ De fato, há evidência extensiva para a transmissão através das mãos dos PAS a partir de pacientes colonizados ou reservatórios ambientais para novos pacientes, tanto nas situações epidêmicas quanto nas endêmicas.³²⁻⁴⁷ Entretanto, num estudo recente, um

surto causado pela contaminação alimentar foi descrito, o que indica que a transmissão, também, pode ocorrer através da cadeia alimentar.⁴⁸ Além disso, a transmissão através de pias contaminadas foi recentemente demonstrada para as *K. oxytoca* produtoras de ESBL.⁴⁹

Outras Enterobacteriaceae

Enterobacter spp. e *Serratia spp.* (particularmente, *Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens*) são importantes patógenos nosocomiais e epidemias têm sido documentadas como causadas por esses microrganismos. A transmissão cruzada através da contaminação transitória das mãos de PAS também tem sido bem documentada, em situações epidêmicas e endêmicas,⁵⁰⁻⁶⁵ e surtos de bacteremia, envolvendo ambas as espécies, associados à contaminação de produtos médicos.⁵¹ A contaminação tanto de superfícies secas quanto de ambientes úmidos foi frequente quando verificada, sugerindo que a contaminação ambiental desempenhou um papel central em muitos surtos.

Epidemias nosocomiais provocadas por *Salmonella spp.*, também, têm sido descritas. Embora a maioria desses surtos tenha sido causados, provavelmente, por alimentos, suspeita-se também que tenha ocorrido transmissão cruzada através das mãos dos PAS.⁶⁶⁻⁶⁹

BGN não fermentadores

A *Pseudomonas aeruginosa* é comumente associada a fontes de umidade ambiental. Pacientes colonizados podem servir de reservatórios para cepas epidêmicas. No entanto, a epidemiologia desse microrganismo é complexa, pois cepas esporádicas e epidêmicas, geralmente, coexistem, de modo que os surtos podem ser difíceis ou impossíveis de rastrear a menos que sejam utilizados métodos moleculares.^{70,71} A origem e o mecanismo de transmissão de diferentes cepas podem variar. As mãos dos PAS podem ser contaminadas pelos pacientes ou por fontes ambientais.^{5,41,71-75} Assim, os doentes podem adquirir a bactéria a partir do ambiente, por exemplo, quando usam pias, chuveiros ou equipamentos respiratórios contaminados, ou através das mãos dos PAS. A transmissão paciente para paciente de clones epidêmicos de *P. aeruginosa* entre indivíduos com fibrose cística tem sido documentada. Dados experimentais e clínicos recentes mostraram que pacientes com fibrose cística podem gerar núcleos de gotículas, na faixa respirável, e partículas infecciosas podem ser cultivadas a partir do ar do quarto, depois de minutos até horas, após os pacientes terem saído do ambiente.⁷⁶ Dados dos EUA mostram que a taxa de contaminação bacteriana de clínicas de fibrose cística com patógenos do trato respiratório, incluindo a *P. aeruginosa*, foi de 13,6%; o ar recolhido a uma distância de aproximadamente 90 cm dos pacientes, suas mãos e o ambiente, estavam contaminados em 8,2%, 6,2% e 1% das visitas, respectivamente.^{77,78}

A epidemiologia de *A. baumannii* foi completamente revisada.⁷⁹ A *Acinetobacter baumannii* pode causar epidemias monoclonais, geralmente, ligadas a uma fonte ambiental, ou em situações policlonais extensivamente complexas, em que clones epidêmicos e esporádicos coexistem.^{80,81} A contaminação ambiental, tanto de áreas secas quanto úmidas, é fundamental para a propagação de *A. baumannii*. Pacientes colonizados servem como reservatórios eficazes, e as mãos dos PAS podem servir como veículos à transmissão de superfícies contaminadas para pacientes ou entre pacientes.

As infecções nosocomiais causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* são, geralmente, causadas por cepas esporádicas, provavelmente, adquiridas a partir de diferentes fontes ambientais úmidas.⁵¹ Contudo, há relatos de alguns surtos de cepas indistinguíveis, relacionadas a uma fonte ambiental comum ou cruzada.⁸²⁻⁸⁵ A *Burkholderia cepacia* também pode causar surtos nosocomiais, tipicamente associados aos produtos médicos ou fontes ambientais úmidas.^{51,82} A transmissão cruzada tem sido documentada entre pacientes com fibrose cística^{86,87} e pode ocorrer entre pacientes sem fibrose cística.⁸⁸

O PAPEL DA HIGIENE DAS MÃOS PARA PREVENIR DISSEMINAÇÃO DAS BGN MDR

O papel da contaminação das mãos dos PAS tem sido investigado desde 1960.⁸⁹ Antes de realizar a desinfecção das mãos, até 40% das mãos dos enfermeiros apresentou bactérias coliformes, embora as taxas dependessem do tipo de unidade amostrada.^{33,90} Outro estudo mostrou que 17% da equipe da UTI carregavam a *Klebsiella spp.* nas mãos e que essas cepas, provavelmente, estavam relacionadas a pacientes colonizados ou infectados residentes na unidade.⁹¹ Uma epidemia de *Klebsiella spp.* MDR sobreviveu, na ponta dos dedos, melhor do que cepas sensíveis e persistiu por mais tempo do que a *E. coli* e *P. aeruginosa*.⁹¹ Coliformes podem ser adquiridos pelas mãos de enfermeiros após tocar em materiais de higienização e vestuário dos pacientes, como em roupa de cama, toalete, cortinas e, até mesmo, depois de administrar medicamentos para os pacientes.⁹² A transferência de quantidades viáveis de *Klebsiella spp.* para as mãos de enfermeiros ocorreu após procedimentos simples de limpeza, como lavar o paciente e tocar em diversas partes do corpo, durante as atividades de enfermagem (por exemplo, tirar a pressão arterial, pulso e temperatura).³³ Amostras das mãos dos pacientes, em uma ala específica, mostraram taxas de transmissão de coliformes similares às taxas de transmissão para os enfermeiros na mesma ala.⁹² A contaminação das mãos, apesar do uso de luvas, foi relatada em 4,5% e 1% dos PAS após cuidar de pacientes colonizados ou infectados por *A. baumannii* MDR e *P. aeruginosa* MDR, respectivamente.⁹³

O mecanismo de transmissão cruzada de micróbios está resumido nas diretrizes 2009 HH "Five moments" da Organização Mundial da Saúde (OMS) (disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf): (1) presença de micróbios na pele do paciente e/ou no ambiente do paciente, (2) transferência desses organismos para as mãos dos PAS, (3) sobrevivência microbiana nas mãos dos PAS, (4) limpeza incorreta das mãos pelos PAS (5) transmissão cruzada para outros pacientes. A seção a seguir discorrerá sobre o diferente "momentos" de transmissão cruzada de BGN de acordo com a sequência de 5 passos da OMS.

(1) Micróbios na pele do paciente e no ambiente. O número de BGN sobre a pele é menor se comparada ao alto nível de BGN colonizando o intestino. A contagem de BGN, no intestino, atinge 10⁹-10¹¹ UFC/g de tecido homogeneizado, enquanto estão praticamente ausentes das grandes áreas da pele.⁹⁴ As BGN são isoladas com maior frequência a partir de axila, períneo e membranas dos dedos do pé, que representam áreas úmidas e parcialmente oclusas, onde a contagem bacteriana da pele é maior (10⁶-10⁷ UFC/cm²).^{94,95} Dados moleculares recentes mostram que as BGN podem ser encontradas em abundância em alguns locais secos da pele, incluindo partes das mãos.⁹⁴

Acinetobacter calcoaceticus é a BGN mais frequentemente encontrada na pele normal, colonizando 25% dos indivíduos;⁹⁶ outras BGN são menos comumente identificadas como parte da microbiota transitória da pele. Pacientes hospitalizados, diferentemente de indivíduos saudáveis, podem ter maiores taxas de colonização da pele com espécies de *Acinetobacter* e outras BGN, especialmente, na área perineal.⁹⁷⁻¹⁰⁰

(2) Transferência de BGN para as mãos dos PAS. Muitos estudos, nas últimas décadas, têm relatado que até 100% das mãos dos PAS podem ser contaminadas por BGN, incluindo a *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e outros potenciais agentes patogênicos.^{33,101,102} A contagem de BGN, nas mãos dos PAS, pode variar, substancialmente, e está relacionada ao tipo de contato com o paciente ou com o ambiente imediato do paciente. O risco de contaminação das mãos também variou dependendo do microrganismo. Morgan et al. avaliaram em cerca de 200 oportunidades funcionários prestando assistência a pacientes colonizados ou infectados com *A. baumannii* MDR e *P. aeruginosa* MDR. Eles observaram

contaminação das mãos, em 4,5% dos PAS, atendendo pacientes com *A. baumannii* MDR, em comparação com 0,7% daqueles que estavam cuidando de pacientes com *P. aeruginosa* MDR. Os fatores de risco para contaminação com *A. baumannii* MDR das mãos dos PAS foram manipulação de curativos, permanência no quartos dos pacientes por mais de 5 minutos e ser um médico ou enfermeiro.⁹³ Rodriguez-Baño et al.⁸¹ observaram taxas de colonização das mãos dos PAS por *A. baumannii* MDR entre 12% e 20% em uma UTI, onde esse organismo era endêmico.

Uma equipe da Universidade de Maryland investigou a frequência de transferência de patógenos durante o tratamento de pacientes de UTI com *A. baumannii* MDR e / ou *P. aeruginosa* MDR.¹⁰³ A contaminação das luvas dos PAS e as mãos verificadas, após a remoção das luvas, mas antes da higiene, foram observadas em 29,3% e 4,2% dos PAS com *A. baumannii* MDR, respectivamente, e em 17,4 % e 3,5% com *P. aeruginosa* MDR, respectivamente.¹⁰³

(3) A sobrevivência do micróbio nas mãos dos PAS. As BGN podem sobreviver, nas mãos dos PAS, por períodos que duram de alguns minutos até várias horas, dependendo das espécies. Particularmente, as BGN foram isoladas das mãos de indivíduos não envolvidos, na área da saúde, em proporções semelhantes às reportadas para os profissionais de saúde.¹⁰¹ *Acinetobacter* spp. pode ser isolada da pele por longos períodos de tempo após a inoculação,¹⁰⁴ geralmente por mais tempo do que outras BGN. Fagernes e Lingas demonstraram que o uso de joias, como um simples anel, pode triplicar o risco de transmissão das Enterobacterias através das mãos.¹⁰⁵ A amostragem foi realizada enquanto os PAS estavam de plantão e nenhuma avaliação da colonização, após as atividades, foi realizada. As unhas artificiais tornaram-se colonizadas com BGN com mais frequência do que as naturais, e a limpeza com álcool foi menos eficaz na eliminação das BGN nas primeiras que nas últimas.¹⁰⁶ Unhas artificiais têm sido associadas a IRAS, incluindo surtos de infecções sanguíneas por *Serratia marcescens* em pacientes de hemodiálise¹⁰⁷ e de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL e infecções invasivas de *P. aeruginosa* em UTIs neonatais, embora as associações fossem fracas.¹⁰⁸

(4) Limpeza incorreta das mãos pelos PAS. Estudos mostram que se nenhuma higienização ou higienização inadequada das mãos tivesse sido realizada, durante o atendimento ao paciente, o nível de contaminação da mão aumentaria linearmente de forma progressiva ao longo do tempo, favorecendo a transmissão cruzada.¹⁰² Uma redução significativa nas contagens microbianas tem sido relatada por um número limitado de estudos, que avaliaram a lavagem e/ou fricção das mãos, embora os dados sobre BGN MDR sejam escassos. Paul et al. observaram uma redução significativa nas contagens de BGN quando a HM foi realizada tanto com sabão e água quanto friccionadas com álcool a 70%.¹⁰⁹ Os dados mostram que a fricção das mãos com álcool pode reduzir a contagem de *A. baumannii* em 98% das mãos contaminadas experimentalmente.¹¹⁰

(5) Transmissão cruzada para outros pacientes. A prevalência de possível transmissão cruzada de BGN entre os pacientes é difícil de avaliar. Estudos, na população de UTI, aplicando métodos convencionais e moleculares, relatam percentagens de transmissão cruzada que variam de 23% a 53% dos contatos com pacientes.^{111,112} Lingas e Fagernes¹¹³ desenvolveram um método para investigar a transferência de *E. coli* das mãos dos PAS. O método envolveu o contato padronizado da mão do profissional de saúde e um recipiente usando luvas estéreis, seguido da coleta de amostra das mãos do PAS e das luvas do recipiente através do método de inoculação em caldo. Uma pequena proporção de *E. coli* foi recuperada da pele nua em comparação com as luvas, sugerindo uma sobrevivência reduzida das bactérias como resultado do contato com a pele natural.¹¹³

As roupas dos PAS podem ser contaminadas por patógenos nosocomiais e, portanto, tornarem-se fontes de transmissão

cruzada de patógenos associadas aos cuidados de saúde.¹¹⁴⁻¹¹⁹ Esse vestuário é, progressivamente, contaminado pela própria flora dos PAS, a qual, geralmente, é de baixa patogenicidade e constitui cerca de um terço dos germes isolados. A flora de pacientes e ou o ambiente do hospital representam dois terços dos microrganismos encontrados no vestuário.^{116,119} As áreas das roupas com a maior colonização são as zonas tocadas com maior frequência pelas mãos, isto é, abaixo da cintura e nas mangas e bolsos^{114,115,119} Em um artigo, o nível de contaminação por bactérias não variou com o tempo de uso de um jaleco, mas aumentou com o grau de uso desse médico.¹¹⁵ A execução de procedimentos que envolvem locais do corpo altamente contaminados, como curativos, podem causar altos níveis de contaminação do vestuário.¹¹⁹ O vestuário de proteção, particularmente, o jaleco descartável, tem sido associado a uma significativa redução na contaminação de roupas, em ambientes de alto risco, como em unidades de queimados.^{116,120} Durante a atividade clínica, outros itens usados, como crachás e cordões, também podem ser contaminados.¹²¹

A contaminação de jalecos e luvas mostrou ser um evento frequente durante o atendimento ao paciente.^{93,103} Em particular, a contaminação de jalecos com *A. baumannii* MDR tem sido observada em 11-12% dos PAS ao cuidar de pacientes colonizados.^{93,103} Nos mesmos estudos, a *P. aeruginosa* MDR contaminou os jalecos dos PAS com menos frequência, ou seja, de 4-5%.^{93,103} Uma vez que nem todos os sistemas de saúde fornecem uniformes processados em lavanderias industriais, os funcionários podem precisar lavar seus uniformes em casa. Wilson et al.¹¹⁶ mostraram que não há diferença significativa entre a lavagem em casa e a lavagem industrial sobre a contaminação residual microbiana.

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Implementar programas de educação de HM para reduzir a transmissão de *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL. *A. baumannii* MDR, *Stenotrophomonas maltophilia* (nível moderado de evidência); *K. pneumoniae* MDR, *P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* (muito baixo nível de evidência)

Situações Endêmicas

Forte recomendação: Implementar programas de educação de higiene das mãos (HM) para reduzir a transmissão de *Enterobacteriaceae* produtoras de β -lactamase de amplo espectro (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* multidroga-resistentes (MDR), *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Acinetobacter baumannii* MDR (nível moderado de evidência); *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* (nível muito baixo de evidência)

O PAPEL DAS PRECAUÇÕES DE CONTATO PARA PREVENIR PROPAGAÇÃO

Precauções básicas no controle de infecção, isto é, precauções-padrão precisam ser utilizadas, no mínimo, no atendimento a todos os pacientes e têm como objetivo reduzir o risco de transmissão de microrganismos transmitidos pelo sangue e outros por fontes conhecidas e desconhecidas. As precauções incluem HM e equipamentos de proteção individual guiados pela avaliação de risco e extensão do contato antecipado com sangue e outros fluidos corporais ou patógenos. Além dessas precauções, as PC incluem: uso de jaleco e luvas ao entrar no quarto de um paciente/residente colonizado ou infectado com bactérias epidemiologicamente específicas, uso de equipamentos de cuidado não-críticos de uso único ou de uso dedicado (como medidores de pressão arterial e estetoscópios).

Uma vez que a infecção ou transmissão de bactérias MDR é

detectada em pacientes internados, a maioria das diretrizes internacionais recomenda a aplicação de PC a esses pacientes para prevenir disseminação hospitalar.^{5,6} Existem várias formas de implementar essas PCs: os pacientes podem ser transferidos para alas de isolamento especiais ou alojados em coortes de enfermagem, ou seja, em quartos separados, nas enfermarias gerais, designando um pessoal de enfermagem exclusivo (coorte). Alternativamente, os pacientes colonizados podem ser isolados em quartos individuais ou de coortes em enfermarias gerais sem pessoal designado. Em terceiro lugar, a aplicação de precauções de contato pode ser realizada, abrigando os pacientes, no mesmo quarto, com os pacientes não afetados por BGN MDR, mas aplicando PC (por exemplo, como definido acima, incluindo o uso de luvas e jalecos ou aventais, dependendo do grau de transmissão por parte do paciente e dos procedimentos que estão sendo realizados pela equipe) no cuidado do paciente infectado ou colonizado. Notadamente, na revisão sistemática do ECDC, para definir a eficácia das medidas de PCI com o objetivo de diminuir a incidência de colonização ou infecção por ERC, a maioria das abordagens eficazes incluiu PC, detecção precoce dos pacientes colonizados com ERC e cuidados de enfermagem de coorte para pacientes colonizados com ERC (disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf). A baixa adesão às PCs foi relacionada ao impacto limitado dos resultados das IRAS.

A eficácia das PCs pode ser melhorada através de uma abordagem consistente e efetiva para as culturas de triagem, não só para identificar todos os transmissores, mas também para monitorar o sucesso de qualquer isolamento ou medida de prevenção da infecção.

Um código de alerta para pacientes previamente diagnosticados como positivos, seguido de PC preventivas, pode ajudar na redução da propagação das BGN MDR. As evidências derivam das intervenções bem sucedidas em cenários endêmicos de *P. aeruginosa* MDR¹²² e durante surtos de Enterobacterias produtoras de ESBL e *K. pneumoniae* MDR.¹²³⁻¹²⁷ Triagens semanais, além daquelas efetuadas na admissão e na alta, podem otimizar as PC, especialmente, em ambientes de alto risco e em casos de longa hospitalização.^{125,128,129}

Não existe consenso sobre quando as PC podem ser interrompidas. A maioria dos estudos sobre as PC aplicou esse procedimento até que duas ou três culturas de triagem negativas fossem obtidas com uma semana de intervalo. Raramente, as PC foram mantidas durante todo o período de hospitalização.

Os autores destas diretrizes sugerem sua interrupção quando três ou mais culturas de triagem para o organismo MDR-alvo são repetidamente negativas, ao longo de uma ou duas semanas, em um paciente que não recebeu terapia antimicrobiana por várias semanas.

Não há estudo direcionado para o uso de máscaras cirúrgicas como um componente de PC no tratamento de pacientes com colonização respiratória ou infecção devido à BGN MDR. Alguns trabalhos relatando surtos devido à *A. baumannii* MDR adicionaram máscaras como prioridade, nas PC nos ambientes de UTI, com resultados favoráveis.¹²⁹⁻¹³¹

PC em cenários de epidemia

A eficácia das PC em controlar uma epidemia por *A. baumannii* MDR foi avaliada por Gbaguidi-Haor et al.¹³² Os autores aplicaram as PC e coortes para todos os pacientes colonizados ou infectados com *A. baumannii*, não importando o antibiograma da cepa. Uma vez que novos casos de colonização ou infecção devido à *A. baumannii* MDR não eram mais detectados, a implementação sistemática de precauções de isolamento e coortes de paciente foi interrompida por um período de 2 anos. Um ressurgimento de

pacientes colonizados ou infectados por *A. baumannii* levou a uma reorganização do PC, resultando numa consequente diminuição na incidência de pacientes colonizados ou infectados com *A. baumannii*. As mudanças na aplicação de PC também foram associadas a uma diminuição no número de pacientes com bacteremia por *A. baumannii*.¹³²

Tem sido relatada a ineficácia da aplicação das CP e das ASC em situações epidêmicas. Um surto de *A. baumannii* MDR não foi controlado através da criação de um programa de triagem para todos os pacientes, além de isolamento imediato ou coorte de pacientes colonizados. Isolamentos de enfermarias foram necessários para conter a propagação de *A. baumannii* MDR.¹³³ Uma possível explicação foi a falta de isolamento preventivo, permitindo a transmissão cruzada entre pacientes. A contaminação ambiental, a falta de limpeza e a eliminação de equipamentos contaminados de maneira adequada também podem ter desempenhado um papel fundamental nos surtos.^{134,135}

A implementação de coorte de pacientes e/ou funcionários pode melhorar a eficácia de uma abordagem de conjunto para controlar um surto devido à BGN MDR. Laurent et al. descreveram o fracasso das PC, na sala de isolamento, e ASC no controle de uma epidemia de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL. Quando os procedimentos de controle da infecção foram reforçados com a introdução de coorte dos pacientes colonizados/ infectados, numa UTI dedicada e coorte da equipe médica, o surto foi controlado. Segundo os autores, a coorte foi, provavelmente, a medida mais importante.¹²³

Em um estudo realizado por Lucet et al. a coorte foi aplicada em pacientes cirúrgicos, portadores da Enterobacterias produtoras de ESBL, enquanto que, nas outras unidades hospitalares, somente as PC foram utilizadas. Precauções preventivas de isolamento também foram recomendadas a pacientes transferidos para as UTIs em risco de serem colonizados. As medidas de PCI foram ineficazes durante o primeiro ano. Provavelmente, a principal causa foi a baixa adesão com as PC, apesar de uma alta adesão à lavagem das mãos. A avaliação crítica da implementação das PC, na UTI, solicitou medidas corretivas para as PC e a incidência de casos adquiridos posteriormente diminuiu.¹²⁴ Isso parece sugerir que a auditoria sobre a adesão às PC é pelo menos tão importante quanto à introdução das próprias medidas.

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Implementar precauções de contato (PC) para todos os pacientes colonizados e/ou infectados com Enterobacterias produtoras de β -lactamase de amplo espectro (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* multidroga-resistente (MDR), *Acinetobacter baumannii* MDR (nível moderado de evidência); e *Pseudomonas aeruginosa* MDR (nível muito baixo de evidência).

Forte recomendação: Usar códigos de alerta para identificar imediatamente os pacientes já conhecidos como colonizados com Enterobacterias produtoras de ESBL e *K. pneumoniae* MDR, na admissão do hospital/enfermaria, e realizar uma triagem e PC preventivas (nível moderado de evidência).

Forte recomendação: Isolar pacientes colonizados e infectados em um único quarto para reduzir o risco de contaminação por Enterobacterias multidroga-resistente (MDR), *K. pneumoniae* MDR, *A. baumannii* MDR (nível moderado de evidência); e *P. aeruginosa* MDR (baixo nível de evidência).

Forte recomendação: Coorte da equipe médica para reduzir o risco de contaminação de *K. pneumoniae* MDR (nível moderado de evidência).

PC em situações endêmicas

Muitas intervenções, em situações endêmicas por BGN MDR, incluíram as PC,^{122,136,137} e muitas diretrizes nacionais e internacionais e publicações com opiniões de especialistas recomendam o uso sistemático das PC, na gestão das BGN MDR, em situações endêmicas.^{5,6,138-140} Rodríguez-Baño et al.⁸¹ relataram o controle bem sucedido em todo o hospital de *A. baumannii* MDR através de uma estratégia de conjunto que incluía PC juntamente com ASC, HM, educação, meio ambiente e culturas das mãos dos PAS, um política rígida de limpeza ambiental e reuniões regulares com a equipe médica, com o feedback de dados. Uma correlação significativa entre a implementação de PC e o número de pacientes colonizados ou infectados com *A. baumannii* foi relatada, em um grande hospital francês,¹³² e, em menor escala, as PC e ASC foram aplicadas com sucesso, em um ambiente cirúrgico, para controlar a transmissão de *A. baumannii* MDR.¹⁴¹ Uma redução significativa de *K. pneumoniae* endêmica resistente ao carbapenem (CRKP) foi observada por Kocher et al.,¹²² por meio de uma intervenção multifacetada incluindo as PC. Na mesma intervenção, nenhuma redução foi observada nas taxas de isolamento da *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Na Alemanha, Vonberg et al.¹⁴² relataram sua experiência bem sucedida, em uma situação endêmica estável, incluindo muitos pacientes de alto risco, aplicando PC e quartos isolados para todos os pacientes com BGN MDR. Esses relatórios parecem indicar que as PC podem ter um papel significativo na redução das BGN MDR espalhadas, em um cenário endêmico, embora as PC sempre estivessem incluídas numa abordagem multifacetada e, portanto, sua eficácia específica é difícil de definir.

Recomendações

Situações Endêmicas

Forte recomendação: Implementar precauções de contato (PC) para todos os pacientes colonizados com Enterobacterias - β -lactamase de espectro estendido (com exceção da *Escherichia coli*), *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes (MDR) *Acinetobacter baumannii* MDR e *Pseudomonas aeruginosa* MDR (nível moderado de evidência).

Forte recomendação: Usar códigos de alerta para identificar imediatamente pacientes já conhecidos como colonizados com *A. baumannii* MDR, na admissão do hospital/enfermaria, e realizar triagem e PC preventiva (nível moderado de evidência).

O PAPEL DAS CULTURAS DE TRIAGEM ATIVAS PARA PREVENIR PROPAGAÇÃO

A cultura de triagem ativa permite a identificação precoce de pacientes com colonização devido às BGN MDR, na admissão no hospital e/ou durante a internação, a fim de aplicar as PC e reduzir a disseminação de pessoa para pessoa. Isso se baseia no fato bem estabelecido de que um reservatório significativo de BGN MDR, nos pacientes colonizados no hospital, passará despercebido, tendo em vista os resultados de amostras clínicas submetidas a testes de diagnóstico rotineiros.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Harris et al.¹⁴³ estimaram que entre os pacientes internados, em UTIs clínicas e cirúrgicas, a proporção não detectada de *E. coli* e *Klebsiella spp.* produtoras de ESBL era de 69%.¹⁴³ Maragakis et al.¹⁴⁴ relataram uma taxa não detectada de *A. baumannii* MDR de 50% entre os pacientes de UTI. Um estudo de prevalência de ponto em três UTIs de Nova York revelou que 14 (39%) de 36 pacientes hospitalizados apresentavam colonização fecal com CRKP. A maioria (86%) destes pacientes não foi identificada por culturas clínicas de rotina.¹⁴⁵

A proporção de casos clinicamente evidentes entre os transmissores pode variar de acordo com a virulência do microrganismo, suscetibilidade da população específica de pacientes estudados,

qualidade das medidas do PCI, por exemplo, adesão aos pacotes. Os estudos que examinam as relações entre colonização e infecção também dependem da sensibilidade dos métodos usados para detectar colonização. Por exemplo, foi demonstrado que pode ser difícil detectar a transmissão de *A. baumannii* pelos métodos de rotina, e o melhor local do corpo para a seleção não foi bem determinado.¹³⁶ Em contraste, embora o local de colonização para Enterobacterias esteja melhor definido, vários métodos de triagem podem diferir em sua sensibilidade na identificação de mecanismos resistentes ou fenótipos específicos.

A história natural da colonização e subsequente infecção pelas BGN MDR não foram bem descritas e podem diferir, dependendo do organismo, nas características do hospedeiro e em outros fatores. Corbella et al.¹⁴⁶ avaliaram a colonização fecal com *A. baumannii* MDR em pacientes de UTI e descobriram que infecções clínicas devido a essas cepas ocorreram mais frequentemente em pacientes com colonização fecal prévia do que sem colonização. Resultados contrastantes foram relatados, no decorrer de uma investigação de surtos. A maioria dos pacientes internados na UTI e que apresentavam a CRKP, não desenvolveram a doença clínica durante a hospitalização.¹²⁵

Uma recente investigação epidemiológica clínica quantificou a sensibilidade de culturas de vigilância perineal/retal, na detecção de bactérias BGN MDR, e identificou fatores associados aos resultados falso-negativos de cultura de vigilância.¹⁴⁷ Neste estudo, a sensibilidade dos swabs de rastreamento perianal/retal para detectar colonização de BGN MDR foi de 78%. O percentual foi maior do que o relatado, em outros estudos, que variaram de 42% para 69% quando apenas a colonização do local retal com espécies não-*Acinetobacter* GN-MDR foi considerada.^{148,149}

Desde que as abordagens baseadas em PCR para triagem de BGN MDR estão ainda em fase inicial, metodologias, baseadas em cultura para a seleção, são a opção mais confiável e as mais favoráveis em termos de capacidade e custos. Técnicas que usam métodos convencionais de cultura de bactérias ou placas de ágar para rastreamento de indivíduos estão bem estabelecidas. Amostras adequadas geralmente são swabs retais, urina ou secreções respiratórias. As diretrizes do HICPAC/CDC recomendam tomar as ASC para BGN MDR de áreas com ruptura da pele e drenagem de feridas e, se há suspeita de reservatório, no trato respiratório, de secreção aspirada por tubo endotraqueal ou escarro. A diretriz da Associação de Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia (APIC) para o controle de *A. baumannii* MDR, sugere a cultura de múltiplos locais dos pacientes, incluindo o nariz, garganta, axila, virilha, reto, feridas abertas e/ou secreção traqueal (disponível em: http://www.apic.org/resource/_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf). A inoculação de amostra em meios não-seletivos (Agar Columbia com 5% de sangue de carneiro; COS; BD, Franklin Lakes, NJ, EUA), deve ser usada como controle de crescimento e qualidade internos. Para a detecção de ESBL, a inoculação em meios seletivos (por exemplo ESBL Agarchrom IDTM; Agar ESBL (BioMérieux, Marcy) Etoile, France); Brilliance ESBL Agar de Oxoid (Basingstoke, UK) e meio contendo 1 mg/L de cefotaxima ou 4 mg/L de ceftazidima). MacConkey Agar suplementado com 1 mg/L de imipenem pode ser utilizado para a detecção de Enterobacterias produtoras de carbapenamase. O período de incubação é no máximo de 48 horas, sob condições aeróbicas a 36°C. Somente amostras com o crescimento concomitante aos COS são consideradas "válidas" (note que isso só se aplica a amostras onde se espera o crescimento da flora padrão, por exemplo, em swabs retais). As amostras devem ser identificados e testadas para suscetibilidade antimicrobiana de maneira padronizada, por exemplo, de acordo com o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Técnicas automatizadas podem facilitar a identificação

microbiana (por exemplo, espectrometria de massa MALDI-TOF) e testes de susceptibilidade antimicrobiana (por exemplo, Vitek², BD PhoenixTM, BD). A relação custo-benefício destes métodos, em diferentes situações epidemiológicas, precisa de melhor definição.

A frequência da triagem é outro ponto chave para a implementação das ASC, mas não existe consenso sobre o momento e intervalo ideais. As ASC devem ser continuadas, semanalmente, até que não sejam mais identificados casos de colonização ou infecção, sugerindo transmissão cruzada.⁶ Um problema significativo também está relacionado à falta de informações específicas a respeito da duração da colonização. Snyder et al. relataram que a duração média de colonização das BGN MDR foi de 144 dias (variação de 41-349 dias), variando de 121 dias para a *Proteus spp.* para 178 dias na *E. coli*.¹⁵⁰

Num estudo, a fim de avaliar a sensibilidade de vários locais anatómicos para a detecção de colonização basal com BGN MDR, foram realizadas culturas de vigilância de seis locais diferentes (virilha, área peri-retal, membranas dos dedos das mãos, testa, axilas, membranas dos dedos do pé). A virilha foi o local mais sensível com o maior valor preditivo negativo para detecção de colonização das BGN MDR, incluindo *A. baumannii* MDR e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL. A área peri-retal apresentou a segunda maior sensibilidade geral e foi o local anatómico mais sensível para a detecção de *E. coli* produtoras de ESBL. Amostragens de ambas as áreas, peri-retal e virilha, resultaram em um aumento da sensibilidade global de 95%.¹⁵¹ Em outro estudo, pacientes com isolamento clínico recente (≤ 10 dias) de *A. baumannii* MDR e aqueles com isolamento clínico remoto (≥ 6 meses), foram comparados para determinar os locais de amostragem de vigilância ideais. A triagem para a transmissão foi realizada a partir de seis locais: narinas, faringe, pele, reto, feridas e aspirado endotraqueal. As culturas das triagens produziram *A. baumannii* MDR de 55% (12/22) dos pacientes com isolamento clínico recente, resultando numa sensibilidade de 55% quando os seis locais foram amostrados. As sensibilidades dos locais individuais variaram de 13,5% até 29%, indicando que a sensibilidade das culturas de vigilância é baixa, mesmo com amostras de seis locais diferentes do corpo.¹⁵²

É importante ressaltar que os efeitos das ASC estão relacionados ao nível de atendimento à intervenção. Como seria de se esperar, o uso de ciclos de auditoria (às vezes chamado de processo de vigilância) para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas predizem corretamente as chances de sucesso. Antes de implementar as ASC, é importante definir claramente quais intervenções de PCI precisam ser aplicadas em pacientes considerados positivos e, em outros, enquanto se aguarda os resultados da triagem. A introdução da triagem per si não pode ser considerada uma medida de controle de infecção. Um planejamento cuidadoso deve ser elaborado juntamente com o laboratório do hospital, considerando, entre outros fatores, o tempo de resposta local e relação custo-benefício.

Planos específicos devem ser definidos em caso de isolamento das ERC. Ao identificar uma ERC não reconhecida anteriormente, deve ser realizada uma pesquisa de prevalência pontual nas áreas de alto risco. Se as ERC não são detectadas a partir de culturas clínicas ou da pesquisa de prevalência pontual, deve ser conduzida a vigilância ativa de pacientes com relações epidemiológicas com a infecção por ERC (disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/10913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf).

Apesar da crescente relevância clínica da colonização de BGN MDR entre pacientes hospitalizados e experiências prévias benéficas com o controle de bactérias MDR Gram-positivas, a questão é quando e se as ASC devem ser realizadas para identificar as BGN MDR em pacientes colonizados. Questão ainda muito debatida. Até agora, nenhuma das diretrizes acordadas internacionalmente têm claramente definido como organizar e implementar as ASC para a detecção da colonização de BGN MDR na admissão hospitalar,

embora todas defendam a triagem de alvos em pacientes de alto risco em situações endêmicas ou epidêmicas.

Nos últimos anos, os hospitais de muitos países têm experimentado aumentos nas taxas de pacientes colonizados por BGN MDR na admissão hospitalar. Em uma pesquisa de 6 anos (1995-2000), numa UTI cirúrgica francesa, as taxas de colonização ou infecção da Enterobacterias produtora de ESBL foi de 0,4 novos casos a cada 100 admissões.¹³⁶ Um estudo investigando uma colonização com *A. baumannii* relatou 58% de ASC coletadas de novos pacientes de UTI, em uma situação endêmica, positivas para *A. baumannii* MDR.¹⁵³

Estudos observacionais identificaram fatores de risco para colonização devido à BGN MDR na admissão hospitalar. Esses incluem: o uso recente de antibióticos, residência ou viagem recente para um país com alta incidência de BGN MDR, internação em unidade de saúde onde as BGN MDR são endêmicas, idade avançada, diálise e residência em instalações de cuidados de longo prazo ou de casas de repouso,¹⁵⁴ (23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, abstract eP 697).

Para tentar esclarecer o impacto das ASC no controle da disseminação de BGN MDR nos pacientes hospitalizados, Harris et al. sugeriram duas variáveis-chave a determinar localmente: (i) proporção específica do organismo com resistência aos antibióticos atribuível ao uso de antibióticos e (ii) fração específica do organismo atribuível à transmissão de paciente para paciente. A definição desses parâmetros implicaria que os estudos de custo-benefício poderiam ser executados localmente e usados pelos epidemiologistas para implementar as ASC em conformidade.¹⁵⁵ No entanto, como sublinhado pelos autores, no momento, não há estimativas precisas destes parâmetros para quaisquer BGN MDR em uma situação não epidêmica. A determinação desses dois componentes se torna ainda mais difícil onde há um reservatório comunitário ou transferências inter-hospitalares frequentes ou readmissões de pacientes colonizados, que necessitam de rastreamento epidemiológico completo, tipagem molecular de cepas e determinação dos elementos de resistência antimicrobianos.

ASC em situações epidêmicas

Vários estudos têm fornecido exemplos da eficácia das ASC incluídas em uma estratégia multifacetada de situações de surto. Enoch et al.¹⁵⁶ descreveram a ineficácia de uma abordagem que não incluiu a identificação de portadores com as ASC no controle de uma epidemia de *A. baumannii* MDR, que ocorreu, em 2006, em um hospital escola britânico. Em uma segunda fase, introduziu-se um fechamento parcial da enfermaria com segregação física rigorosa dos pacientes e bloqueio da enfermagem, juntamente com o uso de ASC (3 dias por semana). Essas medidas foram eficazes na contenção do surto. Com a participação da UTI, quase 5% dos pacientes selecionados estavam colonizado com *A. baumannii* MDR. As ASC permitiram a detecção precoce da colonização em 25% desses portadores, poupando 1-6 dias antes da detecção através de uma amostra clínica.¹⁵⁶ Ben-David et al. descreveram um surto de ERC, em todo o hospital, que foi controlado somente após a implementação de intervenção que incluiu o uso de triagem retal na admissão e, em seguida, semanalmente, além das medidas tomadas em conformidade com o programa de controle de infecção nacional.¹²⁵ Notavelmente, 52% dos pacientes foram identificados com o uso inicial das ASC, e 39% das PC foram aplicadas com base nos resultados das ASC.¹²⁵ Na UTI de um hospital da Bélgica, em que exames de rotina (no dia da admissão e quinzenal) e PC falharam em prevenir e interromper um surto de *K. pneumoniae* produtora de ESBL, medidas reforçadas de controle de infecção, incluindo a triagem diária, controlaram o surto sem perturbação significativa nos cuidados médicos.¹²³

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Implementar um programa de cultura de vigilância ativa na admissão do hospital seguida de precauções de contato, para reduzir a propagação de Enterobactérias produtoras de β -lactamase multirresistentes (MDR), *Klebsiella pneumoniae* MDR, *Acinetobacter baumannii* MDR; e *Pseudomonas aeruginosa* (nível muito baixo de evidência).

ASC em situações endêmicas

Um estudo prospectivo, quase experimental de 3 anos, para alcançar o controle da disseminação por infecção e colonização de *A. baumannii* MDR foi realizado, num ambiente endêmico, e deu suporte à utilidade das ASC.¹⁵⁷ Na sequência de um aumento na taxa de infecção e colonização de *A. baumannii* MDR, em UTIs e em unidade coronariana, foi introduzida uma intervenção multifacetada com duração de 24 meses. O conjunto de intervenções incluiu: (i) implementação de melhores PC; (ii) ASC para *A. baumannii* MDR (compreendendo aspirado traqueal e cotonete retal, no momento da admissão e, em seguida, semanalmente); (iii) coorte de pacientes com *A. baumannii* MDR, e (iv) a limpeza ambiental reforçada. Vinte e quatro meses após a introdução da estratégia multifacetada, a taxa de colonização havia diminuído em 76%. Como várias intervenções foram feitas, ao mesmo tempo, é impossível determinar qual delas representou a medida mais eficaz.¹⁵⁷ Uma verificação adicional da eficácia do uso de ASC em áreas endêmicas foi fornecida por Rodriguez-Bano et al. Um programa de controle multifacetado para reduzir a transmissão de *A. baumannii* MDR incluiu medidas para melhorar a adesão à HM, PC e ASC na admissão e, semanalmente, implantação de limpeza ambiental e reuniões regulares da equipe médica. O conjunto de procedimentos resultou em uma diminuição sustentada da taxa de colonização e infecção e de bacteremia devido à *A. baumannii* MDR.⁸¹

Em contraste, Barbolla et al. relataram que a introdução das ASC não diminuiu a transmissão cruzada de *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (ABRC) em situação endêmica. Neste estudo orofaríngeo, axilares e swabs retais foram usados na coleta de todos os pacientes internados na UTI na admissão e, depois, semanalmente. As PCs foram aplicadas em pacientes colonizados e infectados com nenhum efeito sobre a taxa de colonização de BGN MDR.¹⁵³

Os resultados das intervenções também estão relacionados ao tipo de microrganismo. Um estudo retrospectivo, com fases pré e pós-intervenção, foi realizado por Kochar et al.¹²² No primeiro período, foram introduzidas as PCs aos pacientes colonizados ou infectados por BGN MDR e ASC para ABRC na admissão e semanalmente. Na segunda fase, as ASC incluíram a identificação de CRKP e *P. aeruginosa* (CRPA). Curiosamente, o número de pacientes com ABRC ou CRPA não diferiu, significativamente, entre os dois períodos de estudo, enquanto que houve uma redução acentuada no número de doentes com CRKP durante o segundo período. Possíveis explicações à falta de efeito das ASC para *P. aeruginosa* e *A. baumannii* são que essas bactérias, frequentemente, colonizam o trato respiratório, o que não foi incluído na estratégia de rastreamento, ou que os pacientes não eram reservatórios eficientes para tais micro-organismos.¹²²

Após a avaliação das evidências, os autores dessas diretrizes concordaram que a implementação das ASC deve ser sugerida apenas como uma medida adicional e não incluída nas medidas básicas para controlar a propagação de BGN MDR em situações endêmicas.

O PAPEL DA LIMPEZA AMBIENTAL PARA PREVENIR PROPAGAÇÃO

A limpeza de superfícies em ambientes hospitalares tem

mostrado ser importante para o controle de IRAS causadas por microrganismos Gram-positivos, tais como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), Enterococos resistentes à vancomicina e *Clostridium difficile*.¹⁵⁸ No entanto, faltam estudos que demonstrem o impacto apenas da limpeza para controlar microrganismos BGN diferentes do *Acinetobacter spp.*, embora a limpeza ambiental seja mencionada muitas vezes como parte de um pacote global de controle de infecção em resposta a um surto.^{158,159} Em muitas situações endêmicas mal controladas, o ambiente de saúde nunca foi estudado de forma adequada, e isso pode subestimar a sua importância. Apesar da triagem ambiental ter sido realizada para controlar surtos, o seu papel continua a ser controverso, e a metodologia não foi padronizada.¹⁶⁰ Reservatórios ambientais inesperados, às vezes, podem ser identificados, o que sugere que a triagem ambiental deve ser considerada, especialmente quando o controle não é realizado utilizando práticas de PCI básicas.¹³⁴

Acredita-se que os coliformes e *Pseudomonas* não possam sobreviver por longos períodos de tempo, em ambientes de saúde secos, por isso não são uma grande ameaça como os seus homólogos Gram positivos mais robustos,¹⁶¹ embora existam estudos que sugestionam que a sobrevivência de coliformes e da *P. aeruginosa* sobre superfícies secas pode ser maior do que se pensava anteriormente.¹⁶² A *Acinetobacter baumannii* pode ser recuperada a partir do ambiente hospitalar com facilidade, incluindo locais de toque inanimados perto do paciente.¹⁶³ Culturas clínicas e ambientais de cepas, sobre superfícies de fórmica, demonstraram sobrevivência entre 1 e 2 semanas, embora algumas cepas sejam conhecidas por sobreviver por muito mais tempo.¹⁶⁴ Enquanto a *Acinetobacter* é conhecida por sobreviver, no pó, em superfícies durante meses, organismos como a *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* e *Serratia spp.*, geralmente, não demonstraram resistência à dessecação. No entanto, relatórios recentes sugerem que as BGN podem, realmente, mostrar características melhores de sobrevivência do que os organismos Gram-positivos.¹⁶² Espécies como a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas spp.* demonstraram ser capazes de sobreviver por mais de um ano sob certas condições, a *Serratia marcescens* até 2 meses e a *Acinetobacter spp.* até 5 meses.¹⁶² As *Pseudomonas* podem sobreviver, em um chão seco, durante 5 semanas, mas pouco se sabe sobre a persistência da *Burkholderia* e da *Stenotrophomonas*, no ambiente hospitalar, que não seja uma predileção por biofilme em pias e outros componentes hidráulicos. Em contraste, foi demonstrado que a MRSA sobrevive até um ano, na poeira hospitalar, os esporos de *C. difficile* durante 5 meses e *Enterococos* resistentes à vancomicina durante 4 meses.^{162,165} A análise ambiental recuperou BGN a partir de uma variedade de superfícies hospitalares. As BGN também foram identificadas, nas superfícies em geral, como pavimentos, prateleiras e saliências; cortinas, lençóis, toalhas e roupas; colchões e camas; mobiliário; computadores, telefones e todos os itens de equipamentos clínicos.^{161,166-169} Alguns patógenos, notadamente a *Pseudomonas spp.*, podem sobreviver bem em lugares úmidos: pias, chuveiros e banheiras. A apreciadora de poeira *A. baumannii* se instala em superfícies raramente limpas e/ou inacessíveis, como prateleiras, equipamentos de informática alojados em lugares altos e teclados de computadores; enquanto que os coliformes como a *Klebsiella* e *Serratia* preferem baldes, bacias, panos e líquidos sobre superfícies secas.^{161,170}

Um estudo recente examinou uma série de locais perto dos pacientes normalmente colonizados por BGN.¹⁶⁸ Dos cerca de 2000 locais de amostragem, apenas cerca de 5% demonstraram a presença de isolados indistinguíveis daqueles do paciente cujo ambiente foi amostrado.¹⁶⁸ Os organismos identificados incluíram as *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia* e *Klebsiella spp.* Os locais mais prováveis para alojar as BGN foram lençóis, camisolas e roupas de dormir; mesas

de cabeceira, grades de camas e cadeiras; pisos e maçanetas das portas; bombas de infusão e respiradores e locais, nos banheiros, como mictórios, acessórios para chuveiros, pias e assentos sanitários.

Outro estudo utilizou metodologia de amostragem padronizada para dez locais sujeitos a toque de mão e locais variados, em diferentes alas de um hospital - escola. Isso confirmou que 5% dos ambientes estavam positivo para BGN.¹⁷¹ *Coliformes*, *Pseudomonas spp.* e *Stenotrophomonas maltophilia* foram mais frequentemente recuperados a partir de locais "molhados", como pias e banheiras, embora houvesse diferença entre a taxa de recuperação de coliformes e *Pseudomonas* de pias em diferentes alas. Muito poucos coliformes foram isolados de pias de UTI, ao contrário das pias de enfermarias, e as *Pseudomonas* foram isoladas mais frequentemente de pias de UTI do que nas pias de enfermarias. Os autores atribuíram isso à distribuição frequente de desinfetantes, nas pias de UTI, pela equipe de funcionários envolvidos na desinfecção das mãos, especialmente, os produtos que contêm clorexidina e álcool. Todas as BGN ambientais recuperados a partir do ambiente de UTI eram, significativamente, mais resistentes aos antibióticos do que àquelas das enfermarias. O estudo concluiu que o consumo de antibióticos está associado com perfis de resistência de organismos em pisos e outras superfícies, dentro de um ambiente definido, como uma enfermaria de hospital.¹⁷¹

Quartos previamente ocupados por pacientes colonizados ou infectados pelas BGN demonstraram ser um risco para a aquisição de BGN.¹³⁵ Existem vários métodos diferentes para avaliar tanto a eficácia da limpeza quanto à extensão da contaminação do meio ambiente em um ambiente hospitalar. Apesar de ainda serem necessárias mais evidências para a limpeza com método de controle das IRAS, incluindo as BGN MDR, é, geralmente, aceita que a manutenção de um ambiente limpo constitui uma base fundamental para todas as medidas higiênicas na prevenção de infecção.¹⁵⁸ As BGN podem sobreviver em superfícies hospitalares, e estudos têm demonstrado que as cepas são indistinguíveis quando provenientes dos reservatórios ambientais e dos pacientes.¹⁷² Portanto, dado o papel fundamental que a limpeza apresenta, no controle de BGN MDR, são necessários métodos para avaliá-la em estudos científicos e, assim, tranquilizar médicos e pacientes. Tais métodos podem ser definidos dentro de duas categorias principais: a avaliação do processo, em que o processo de limpeza é controlado por meio de inspeção visual ou com um marcador fluorescente de gel e a avaliação dos resultados, em que a limpeza é avaliada com a utilização de sistemas de bioluminescência de ATP ou de culturas microbianas.¹⁷³

Os marcadores fluorescentes ou kits para medir o solo orgânico confirmaram que muitos locais de alto risco escapam de uma limpeza adequada. O exame de superfícies e equipamentos, em uma ala, pode estabelecer o que é manuseado, quantas vezes ocorrem o manuseio e de quem é a responsabilidade pela limpeza. Os resultados desses exames fornecem informações básicas para a manipulação de planos de limpeza, embora as responsabilidades de asseio e recursos para todas as horas extras do mesmo precisem de apoio gerencial significativo. Existem métodos alternativos de avaliação ambiental, nomeados: inspeções de limpeza, educação, monitoramento e feedback. Todos esses incentivam melhor o desempenho dos trabalhadores da limpeza. Colocar marcadores fluorescentes invisíveis em locais-chave para posterior inspeção e feedback à equipe interna também tem sido positivo para melhorar a conformidade global da limpeza, juntamente com a redução dos principais patógenos hospitalares. Uso de monitoramento ATP demonstra efeito pronunciado sobre os trabalhadores da limpeza paralelamente ao recebimento de orientação educacional. A observação direta e supervisão de equipe médica também demonstra redução de patógenos hospitalares importantes sobre superfícies de alto risco.¹⁵⁸

Organismos provenientes de saídas de água têm o potencial para colonizar e infectar pacientes, apesar da falta de evidência de vias de transmissão específicas. Surto de *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* foram rastreados até os filtros de torneiras e aeradores, sumidouros de pias e drenos, geralmente hospedando biofilmes aderentes.¹⁷⁴ Pias formam um reservatório para muitos BGN diferentes.^{170,174-181} Os biofilmes também se acumulam debaixo da torneira. Esse depósito de vida complexa, nas superfícies internas do encanamento, hospeda uma infinidade de organismos que gostam de água, alguns os quais representam uma ameaça aos pacientes debilitados situados nas proximidades. Além disso, as bactérias nos biofilmes podem apresentar maior capacidade de resistência aos antimicrobianos e tolerar o cloro e outros desinfetantes.¹⁸² Cepas de *K. pneumoniae* formadoras de biofilme também são mais propensas a produzir ESBLs.¹⁸³

Não se sabe até que ponto o uso de pia para HM etc., favorece a sua contaminação ou aerossolização de contaminantes, mas a investigação de patógenos de pias, superfícies circundantes e isolados de pacientes demonstrou cepas indistinguíveis.^{170,174,175} A desinfecção com produtos clorados, sem interrupção do biofilme, só oferece controle limitado; uma iniciativa de limpeza completa é necessária para remover fisicamente o biofilme que reveste as superfícies dos componentes da canalização afetada.^{174,184} Esses componentes são muitas vezes de difícil acesso e necessitam de uma estreita colaboração entre a equipe médica e os especialistas em engenharia e construção hospitalar.

A limpeza à base de detergente pode remover os micróbios, mas não necessariamente matá-los.¹⁰ Desinfetantes são mais eficazes na eliminação de agentes patogênicos que os detergentes, mas alguns agentes patogênicos hospitalares podem resistir ao efeito bactericida de determinados agentes devido a alguns de mecanismos de resistência.^{185,186} O potencial de resistência cruzada entre os biocidas e os agentes antimicrobianos também deve ser considerado. Nenhum processo por si só irá remover todo o solo microbiano relevante do hospital, apesar de produtos inovadores que contêm detergentes e desinfetantes. Há uma incerteza substancial a respeito do impacto do uso de desinfetantes específicos, no ambiente hospitalar, porque testes de laboratório não, necessariamente, predizem o que realmente acontece em superfícies do hospital. A remoção física pode ser tão eficaz quanto à utilização de desinfetantes para controle de micróbios ambientais. A *Serratia marcescens* MDR pode sobreviver em clorexidina e as *Stenotrophomonas spp.* têm sido associadas com a água deionizada utilizada para diluir "Savlon"™TM concentrado contendo clorexidina (1-5%) e cetrimida (15%).¹⁸⁶ Fluidos de limpeza em spray também podem tornar-se contaminados com BGN, incluindo as *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* e *Klebsiella spp.*^{187,188} Oito em cada dez amostras de fluidos de limpeza, contendo álcool em uso hospitalar diário, estavam contaminadas com várias BGN (principalmente *Pseudomonas spp.*).¹⁸⁸ A falta de limpeza adequada dos recipientes de spray em uma base diária significava que o pessoal doméstico efetivamente estava pulverizando os andares do hospital com uma cultura de *Pseudomonas spp.* Máquinas de limpeza também podem ficar contaminadas com patógenos hospitalares e dispersá-los no ambiente hospitalar.^{161,189,190}

Formas inovadoras de métodos de limpeza e descontaminação para o ambiente hospitalar estão aparecendo constantemente.¹⁵⁸ Elas têm impacto sobre todos os patógenos ambientais, incluindo bacilos formadores de esporos, mas faltam evidências consistentes para apoiar a sua utilização e controlar o BGN MDR. Existem novos desinfetantes, tais como água eletrolisada e sistemas automatizados dissipando vapor, peróxido de hidrogênio, ozônio e diferentes tipos de luz UV. Estudos para avaliar o impacto das superfícies antimicrobianas, tais como aço, cobre, prata e partículas de nano-prata, combinados com dióxido de titânio ativado pela luz, têm demons-

trado resultados duvidosos na contaminação ambiental.¹⁹¹⁻¹⁹⁶ Entretanto, os métodos tradicionais de limpeza não devem ser relaxados ou abandonados, mesmo que novos sistemas de limpeza apareçam, pois ocorreram problemas com alguns dos métodos mencionados.^{191,197-208}

LIMPEZA AMBIENTAL EM SITUAÇÕES EPIDÊMICAS

A melhor evidência para a limpeza é encontrada nos estudos sobre a prevenção ou controle de surtos de *Acinetobacter spp.*²⁰⁹⁻²¹¹ Um estudo forneceu uma forte indicação do papel da limpeza, durante uma epidemia causada por *A. baumannii* MDR, envolvendo mais de 30 pacientes em duas UTIs.²⁰⁹ A contaminação ambiental da UTI foi reconhecida como um importante reservatório para esta cepa epidêmica. O surto cessou somente após o fechamento completo das UTIs para limpeza e desinfecção. Outro estudo examinou os níveis de contaminação ambiental com *A. baumannii* em uma UTI neurocirúrgica durante um surto prolongado.¹⁶³ Tal como acontece com a MRSA e *C. difficile*, havia muitos locais tocados pelas mãos próximos de pacientes levando às cepas epidêmicas. Este estudo também demonstrou uma associação significativa entre a quantidade de contaminação ambiental e a colonização do paciente. A conclusão foi que elevados padrões de limpeza desempenham um papel fundamental no controle de surtos de *Acinetobacter* na UTI. *Acinetobacter* também pode ser um problema persistente em pacientes com queimaduras.²¹² Após um aumento nas taxas de infecção de *Acinetobacter* nas queimaduras de pacientes pediátricos, um programa de triagem ambiental recuperou o organismo de várias superfícies, nos quartos dos pacientes, incluindo as tampas de plástico que protegem os teclados do computador na cabeceira das camas. Medidas de PCI, que incluíram colocação de luvas antes de usar computadores e desinfecção completa dessas tampas de plástico, efetivamente, encerraram a epidemia.²¹²

Embora as intervenções de limpeza ambiental fossem realizadas principalmente para controlar surtos devido à *A. baumannii* MDR – ainda que com resultados controversos – a literatura também inclui relatos de epidemias de coliformes, *Pseudomonas* e *Stenotrophomonas spp.*, rastreadas em pedaços discretos de equipamentos, locais do ambiente ou em possíveis falhas específicas na prática de limpeza.^{151,161} A identificação e erradicação do reservatório aparentemente encerrou os vários surtos causados por uma vasta gama de BGN MDR.^{170,174-18,189,213,214} Muitas intervenções têm ocorrido, e algumas delas envolveram a introdução ou a mudança de regimes de limpeza ou a completa remoção de um ou mais itens de equipamento suspeito.

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Monitorar o desempenho de limpeza para garantir uma limpeza ambiental consistente (LA). Desocupar unidades para limpeza intensiva. Implementar procedimentos regulares de LA e, quando disponível, itens médicos não críticos dedicados para uso em pacientes individuais colonizados ou infectados por enterobactérias β -lactamase de espectro estendido e *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (nível moderado de evidência)

LIMPEZA AMBIENTAL EM SITUAÇÕES ENDÊMICAS

Há pouca evidência do papel da limpeza no controle de BGN MDR que não seja em situações epidêmicas.^{215,216} A equipe médica que trabalhava em uma UTI com 11 leitos recebeu instruções educativas sobre HM e limpeza ambiental.²¹⁷ Isso resultou em uma

diminuição no número de pacientes colonizados com Enterobactérias-ESBL de 70% durante um período de pré-intervenção de 3 meses a 40% durante um período de pós-intervenção. Este estudo não foi controlado; no entanto, consistiu em duas intervenções, e é possível que a elevada proporção inicial de pacientes colonizados realmente tenha representado um surto subjacente.²¹⁷

As intervenções, incluindo a limpeza ambiental e a remoção de equipamentos potencialmente contaminados, como componentes de um conjunto de práticas de PCI, foram realizadas em áreas endêmicas para as *A. baumannii* MDR,^{212,214} BGN produtoras de ESBL²¹³ e *K. pneumoniae* MDR,¹⁷⁹ mas com resultados diferentes. Após a identificação de um CRKP em um hospital geral do distrito, no Reino Unido, foi realizada a limpeza da ala, usando um agente à base de cloro e os itens relacionados ao paciente foram limpos pelo menos uma vez por dia pela equipe de enfermagem.²¹⁸ No entanto, a limpeza reforçada foi apenas uma parte do conjunto de controle global da infecção, juntamente com a utilização de um conjunto de cuidados do cateter urinário; nota marcação do paciente; ênfase na HM; e PC para os casos de pacientes.

Recomendações

Situações Endêmicas

Forte recomendação: Implementar procedimentos de limpeza ambiental regular (LA) e, quando disponível, itens médicos não críticos dedicados para uso em pacientes individuais colonizados ou infectados por *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (nível moderado de evidência).

O PAPEL DA GESTÃO ANTIMICROBIANA (ABS) PARA IMPEDIR A PROPAGAÇÃO

Numerosos trabalhos têm demonstrado que a exposição prévia de antimicrobianos é um forte fator de risco para a colonização e infecção devido a bactérias resistentes aos medicamentos.²¹⁹⁻²²² Fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração têm sido frequentemente implicadas em promover a disseminação de bactérias MDR,²²⁰⁻²²² embora a associação direta entre a antibioticoterapia e a aquisição de bactérias resistentes aos antibióticos ainda não esteja clara. Os estudos são muitas vezes confundidos com dados escassos sobre o uso de antibióticos e diferem de acordo com o microrganismo, dosagem, combinações de drogas, tempo de exposição e ajuste. Uma recente revisão sistemática de Cochrane mostrou que as intervenções para reduzir o excesso de prescrição de antibióticos para pacientes internados em hospitais pode reduzir a resistência antimicrobiana ou infecções adquiridas de intervenções hospitalares, com o objetivo de aumentar a efetividade das prescrições melhorando o resultado clínico.²²³

Uma das indicações prévias da eficácia da intervenção com antibiótico é o trabalho de Gerding et al. que para enfrentar altas taxas de resistência à gentamicina entre as BGN, substituiu gentamicina por amicacina no formulário do hospital em dois pontos separados em um período de tempo de 10 anos no *Minneapolis Veterans Affairs Medical Center*.²²⁴ Uma análise retrospectiva desse período de 10 anos revelou um declínio significativo na taxa de resistência à gentamicina entre as BGN após cada substituição.

Mais recentemente, Ntagiopoulos et al. investigaram a influência de um programa de política de antibióticos com base na restrição do uso empírico de fluoroquinolonas e ceftazidima nas suscetibilidades das GNB, em uma UTI geral, na Grécia. Depois de um período de aplicação do protocolo de 24 meses, o consumo de ambos os antibióticos restritos e antibióticos em geral foi reduzido em 92% e 55%, respectivamente. As suscetibilidades à ciprofloxacina das três BGN predominantes causadoras de infecções aumentou

significativamente. Não foram observadas diferenças na mortalidade total e tipo de infecções entre as cepas de colonização e infecção.²²⁵

Em outro estudo da Turquia, um programa de restrição de antibióticos em todo o país foi avaliado por seu efeito sobre o consumo de antibióticos, resistência antimicrobiana e custos. Foram incluídos, na análise, dados obtidos de quatro hospitais universitários e de um hospital-escola de referência estadual terceirizado. Os perfis de resistência dos 14 233 microrganismos selecionados que causavam bacteremia e o consumo de antibióticos foram analisados retrospectivamente. Observou-se uma correlação negativa entre o consumo de ceftriaxona e a prevalência de *E. coli* e *Klebsiella spp.* resistentes à ceftriaxona. A diminuição do uso de carbapenems foi correlacionado com a diminuição de CRPA e ABRC.²²⁶

Estudos interessantes, sobre o impacto de um programa de ABS com relação à resistência antimicrobiana, foram realizados para reduzir a morbidade da diarreia causada por *C. difficile*. Em um estudo feito por Malani et al.,²²⁷ em que houve uma revisão de 510 ordens de antimicrobianos, a implementação de um programa de ABS foi associada a uma redução de 50% na probabilidade de desenvolver infecção por *C. difficile*, e com uma queda de 25,4% nas doses diárias do antimicrobiano alvo. Há também evidências que sugerem que o uso adequado de antibióticos pode diminuir a incidência de BGN MDR,^{228,229} muito embora os dados sejam controversos.²³⁰

Existem diferentes abordagens para o controle e limitação do consumo de antibióticos em pacientes hospitalizados. A restrição de antibióticos, ou seja, a exigência de aprovação do antibiótico, por um especialista em doenças infecciosas, pode ser um dos métodos de controle mais eficazes.^{231,232} Uma variedade dessas abordagens de uso justificado tem sido elaborada para melhorar o uso de antibióticos. Essas abordagens incluíram aprovação por telefone de um especialista em doenças infecciosas, ordens para suspensão imediata e receitas de antibióticos que requerem justificativa para a prescrição da droga após a liberação da farmácia. No Centro Médico da Universidade de Indiana, um programa de aprovação prévia resultou em diminuição de Enterococos e bacteremia de BGN, bem como um menor número de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia* e MRSA.²³³

Kollef et al.²³⁴ estudaram os efeitos de uma mudança prevista na cobertura antibiótica empírica de uma suspeita de infecção de BGN de ceftazidima para ciprofloxacina em 680 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, durante dois períodos de 6 meses. O estudo revelou uma redução significativa de 42% na incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, presumivelmente como resultado de uma redução significativa na pneumonia causada pelas BGN MDR. Adicionalmente, Kollef et al. foram capazes de demonstrar a melhoria de perfis de susceptibilidade a antibióticos de isolados Gram-negativos (49% resistentes antes da intervenção versus 20% após), mas não mostraram uma diferença na mortalidade bruta (5% versus 8%) ou a mortalidade atribuída à pneumonia associada à ventilação provocada pelas BGN MDR.²³⁴

O ciclo ou rotação de antibióticos (ou seja, a alternância programada de diversas classes de antibióticos) tem sido descrito como uma estratégia importante para reduzir a resistência. O objetivo do ciclo ou rotação de antibióticos é obter uma redução sustentável ou estabilização da resistência antimicrobiana através de sucessivas alterações prospectivas na seleção de antibióticos que impedem a seleção de características de resistência específicas e, portanto, de organismos. Na verdade, o ciclo de antibióticos, nas unidades de alto risco, pode modificar com sucesso os padrões de resistência, e o conceito de ciclo é teoricamente atraente.^{235,236} A sua utilidade, no entanto, pode ser limitada devido a preocupações com a aplicabilidade e a durabilidade de genes resistentes [237,238]. Importantes questões não resolvidas incluem determinar a superioridade de locais específicos versus estratégias de rotação de organismos específicos, duração ótima dos períodos de rotação, tipos de antibióticos

usados, em que ordem, e análise da transmissibilidade dos elementos resistentes nos diferentes clones nas unidades. Outras questões estão relacionadas a que rotação poderia ser efetiva também em unidades com baixas taxas de resistência e se é possível mediar a “densidade ideal de uso de antibióticos” (isto é, o número de doses/paciente admissões ou dias) de maneira que possa ser usada para formular uma diretriz para as estratégias de rotação.²³⁹

A implementação de diretrizes ou protocolos de antibióticos tem se mostrado um meio formal de atingir as metas de uso adequado de antibiótico, limitando o uso desnecessário de antibióticos e, como resultado, melhorando os perfis de susceptibilidade a antibióticos.²⁴⁰ O software de computador tem potencial para ajudar na escolha apropriada de antibióticos. Apesar de sistemas informatizados de apoio à decisão não estarem disponíveis em muitas instituições, eles devem ser considerados como um paradigma para o projeto de outras intervenções baseadas em computador.^{241,242} Em uma UTI australiana o impacto da implementação de um sistema computadorizado de apoio à decisão sobre antibiótico foi avaliado ao longo de um período de sete anos sobre os padrões de resistência das BGN mais comuns clinicamente isoladas. Os autores relataram uma melhora significativa na susceptibilidade da *P. aeruginosa* à imipenem (18% ao ano) e gentamicina (12% ao ano) em comparação com a tendência pré-intervenção. Ainda, foram observadas alterações significativas nas taxas de susceptibilidade à gentamicina e ciprofloxacina no grupo da Enterobacterias, embora essas fossem menos significativas clinicamente.²⁴³

Um dos maiores problemas quando se planeja uma intervenção para reduzir o uso inadequado de antibióticos dentro de unidades de saúde é que os estudos clínicos, muitas vezes, são limitados por vieses de seleção, tamanhos pequenos de amostras, limitação às instituições únicas, pontos de referência inadequados de pré e pós-observação e incapacidade de lidar com fatores de confusão. Como apontado por McGowan e Tenover, os estudos que demonstram melhor susceptibilidade, após uma redução no uso de antibióticos, deveriam ser confirmados através de estudos prospectivos multicêntricos, ajustados para fatores de confusão comuns, especialmente os esforços intensificados de PCI e vieses.²⁴⁴

As estratégias acima mencionadas podem ser incorporadas em programas abrangentes, destinados a aperfeiçoar a terapêutica antimicrobiana, melhorar os resultados dos pacientes, garantir uma terapia eficaz em termos de custos e reduzir os efeitos adversos associados ao uso de antimicrobianos, incluindo a resistência antimicrobiana. No entanto, alguns estudos incluíram em seus resultados a avaliação do impacto de um programa de ABS nos níveis das taxas de resistência. Quando a ABS é implementada em resposta ao surgimento de resistência em uma instalação, em uma intervenção multifacetada, é difícil determinar exatamente o que resultou na diminuição do surgimento de resistência.

ABS EM SITUAÇÕES EPIDÊMICAS

Um amplo programa de restrição de antibióticos selecionados foi implementado em um grande hospital-escola urbano, em Houston, Texas, EUA, após um surto de *A. baumannii* altamente resistente.²⁴⁵ A autorização prévia do Serviço de Infectologia era obrigatória para que prescrições de amicacina, ceftazidima, ciprofloxacino e ticarcilina/clavulanato fossem fornecidas pela farmácia. O uso de Ceftriaxona não era restrito e seu uso aumentou. Como resultado do programa de restrição, as taxas de susceptibilidade aos antibióticos β-lactâmicos e quinolonas aumentaram, com as maiores melhorias observadas nas áreas onde o seu uso foi maior. Não está claro por que a susceptibilidade à ceftriaxona melhorou apesar do aumento do seu uso. Um programa computadorizado para restringir o uso de cefalosporina de terceira geração foi intro-

duzido por um período de 9 meses em um hospital universitário de 750 leitos na Coreia, onde foi detectado um súbito aumento em todo o hospital da *K. pneumoniae* produtora de ESBL. Este sistema interrompia, automaticamente, a prescrição desses antibióticos se um especialista em doenças infecciosas não aprovasse a prescrição. A utilização das cefalosporinas de terceira geração diminuiu, significativamente, enquanto o uso de carbapenems e β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase aumentou da pré-intervenção até o período da intervenção. A proporção de isolados de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL aumentou, significativamente, de 8,1% no período pré-intervenção, para 32,0% no período da intervenção e, em seguida, voltou a diminuir para 20,6 % durante os 9 meses seguintes de pós-intervenção. Curiosamente, não foi observado aumento significativo na taxa de resistência à imipenem e piperacilina-tazobactam entre as *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. A limitação mais importante do estudo foi a falta de coerência na avaliação da relação causa-efeito entre a restrição aos antibióticos e às proporções de resistência devido ao modelo estatístico (estudo de “antes e depois”, em vez de séries temporais interrompidas) e falta de ajuste para fatores de confusão.²⁴⁶

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Implementar um programa de gestão antimicrobiana e planejar intervenções de restrição de uso de antibiótico para reduzir a disseminação de Enterobacterias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (nível moderado de evidência).

ABS EM SITUAÇÕES ENDÊMICAS

Lautenbach et al.,²⁴⁷ em um estudo realizado em dois hospitais dentro da *University of Pennsylvania Health System*, observou que a associação entre o uso prévio de quinolonas e a colonização de *E. coli* resistentes à fluoroquinolonas variou significativamente de acordo com o ano do estudo, o que sugere que a epidemiologia clínica de organismos resistentes podem mudar ao longo do tempo. Nenhuma alteração significativa foi relatada, nos formulários antimicrobianos ou protocolos de prevenção e controle de infecção, nos dois hospitais estudados durante a investigação. Um estudo quase experimental de 5 anos foi realizado, em dois hospitais, para examinar variações entre hospitais na resposta a intervenções de antimicrobianos (ou seja, de restrição de ceftazidima e ceftriaxona) destinadas a conter a disseminação de *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL. Após as intervenções, a prevalência de bactérias produtoras de ESBL diminuiu em diferentes graus nos dois centros. O efeito das intervenções dos formulários antimicrobianos pareceu variar substancialmente entre as instituições, talvez como resultado das diferenças nas populações de pacientes. Os resultados sugerem variabilidade nos perfis epidemiológicos de isolados ESBL positiva em diferentes hospitais.²⁴⁷ A análise de séries temporais mostrou uma relação temporal entre o uso de antimicrobianos e a resistência.²⁴⁸ A restrição de cefalosporinas foi associada a uma diminuição da taxa de espécies de *Klebsiella* resistentes à cefalosporina de 44%^{249,250} e um aumento de 69 % na resistência à imipenem entre as cepas de *P. aeruginosa*. Nestas circunstâncias, um formulário aberto poderia ter evitado o uso dominante de uma única classe de antibióticos e o surgimento de resistência a essa classe, um fenômeno apelidado por Burke²⁵¹ de “apertar o balão de resistência”. Rahal et al. concluíram que a restrição dos formulários de antibiótico pode afetar positivamente os padrões de susceptibilidade antimicrobiana, mas sozinha ela também pode diminuir a heterogeneidade do uso de antibióticos e, conseqüentemente, aumentar a resistência. Os investigadores, por conseguinte, postularam mais tarde que “o balão de resistência pode e deve ser estrangulado em múltiplos locais”.²⁵²

Recomendações

Situações Endêmicas

Forte recomendação: Implementar um programa de gestão antimicrobiana para reduzir a disseminação de Enterobacterias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (nível moderado de evidência).

O PAPEL DA DESCOLONIZAÇÃO E DA CLOREXIDINA TÓPICA PARA REDUZIR A PROPAGAÇÃO

Regimes de descolonização têm sido extensivamente estudados em pacientes colonizados por MRSA, enquanto apenas alguns ensaios clínicos focaram em Enterobacterias produtoras de ESBL.^{24,136,253-255} Recentemente, o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, foi realizado, na Suíça, para avaliar a eficácia de uma estratégia de erradicação sistemática de Enterobacterias produtoras de ESBL, incluindo sulfato de colistina (50 mg quatro vezes ao dia) e sulfato de neomicina (250 mg quatro vezes ao dia) por 10 dias mais nitrofurantoína (100 mg, três vezes ao dia) durante 5 dias. Entre os 54 pacientes incluídos na análise primária, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que diz respeito à detecção de Enterobacterias produtoras de ESBL por swab retal 28+7 dias após o término do tratamento. O regime suprimiu temporariamente a transmissão de Enterobacterias produtoras de ESBL, mas não teve nenhum efeito em longo prazo.

Saidel-Odes et al. realizaram um ensaio randomizado controlado com placebo utilizando gentamicina oral e polimixina E gel (0,5 g quatro vezes ao dia), além de soluções orais de gentamicina (80 mg quatro vezes ao dia) e polimixina E (1 x 106 unidades, quatro vezes ao dia), durante 7 dias para erradicar a transmissão orofaríngea e gastrointestinal de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. As porcentagens de culturas retais que foram negativas para *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos foram significativamente reduzidas em 2 semanas (16,1% no grupo placebo versus 61,1% no grupo de descolonização; OR = 0,13 , 95% CI , 0,02-0,74), enquanto a redução na semana 6 (33,3 % versus 58,5%) não foi significativa.²⁵⁶

A evidência disponível não permite que os autores dessas diretrizes forneçam recomendações sobre o uso de protocolos de descolonização para limitar a propagação de BGN MDR entre pacientes hospitalizados. Mais estudos são necessários para definir o alvo microbiológico, populações de pacientes e o risco de desenvolvimento de resistência.

O gluconato de clorexidina é um agente antisséptico com ampla atividade antimicrobiana. O banho diário de pacientes com clorexidina tem sido utilizado para diminuir a carga de VRE, na pele, nas mãos dos PAS, nas superfícies e no ambiente. Estudos observacionais têm demonstrado uma diminuição dos riscos para aquisição de MRSA, associados à higiene de rotina de pacientes de UTI com clorexidina.²⁵⁷ Dois estudos randomizados por cluster recentemente publicados avaliaram o impacto desse procedimento, envolvendo a higiene diária dos pacientes internados na UTI com lenços de banho impregnados com gluconato de clorexidina a 2%.^{258,259} Embora ambos os estudos tenham demonstrado uma redução significativa nas taxas de infecção da corrente sanguínea associada, Climo et al. não encontrou um impacto estatisticamente significativo em infecções da corrente sanguínea causadas por BGN, e Huang et al. não avaliaram, especificamente, o risco de infecção da corrente sanguínea com Gram-negativos.^{258,259} Embora o banho de clorexidina também tenha sido usado como uma estratégia para impedir a aquisição BGN MDR tanto em situações endêmicas quanto em surtos, os poucos estudos que avaliaram o impacto do banho de clorexidina sobre as BGN MDR têm sido observacionais e de centro único, muitas vezes, incluindo outras intervenções implementadas,

simultaneamente, destinadas a prevenir a transmissão de BGN MDR. Um estudo avaliou o impacto do banho diário de pacientes internados em UTI de um centro de trauma com lenços impregnados com gluconato de clorexidina a 2%, e encontrou uma diminuição estatisticamente não significativa para o risco de colonização por *A. baumannii*.²⁶⁰ O banho diário com clorexidina a 2% também tem sido usado como um item do conjunto de intervenções bem sucedidas usadas para controlar surtos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos em hospitais de longa permanência e UTIs.^{261,262}

A diminuição da sensibilidade à clorexidina tem sido relatada em relação aos BGN,²⁶³ de modo que o uso sustentado de clorexidina tópica como uma estratégia para limitar a transmissão de BGN MDR deve ser, idealmente, acompanhada de vigilância em relação ao surgimento de resistência à clorexidina ao longo do tempo.

As evidências disponíveis não permitem que os autores obtenham fortes recomendações para a ampla aplicação da clorexidina em pacientes internados colonizados ou infectados por BGN MDR.

O PAPEL DA INFRAESTRUTURA E EDUCAÇÃO PARA REDUZIR A PROPAGAÇÃO

Alguns trabalhos incluíram a melhoria da infraestrutura em uma abordagem multifacetada para reduzir a propagação de BGN MDR. O exemplo mais interessante foi um relato de Israel, onde os autores controlaram uma epidemia nacional de *K. pneumoniae* MDR com uma abordagem multifacetada, incluindo medidas de isolamento e colocação de pacientes portadores de ERC, em unidades de enfermagem independentes, formadas por enfermeiros dedicados e isolamento de portadores conhecidos em hospitalização subsequente. É importante ressaltar que medidas como a comunicação obrigatória às autoridades de saúde pública de cada paciente com ERC e o isolamento obrigatório dos hospitalizados foram introduzidas. Além disso, o cumprimento das medidas de isolamento foi monitorado em todo o país por uma autoridade central. Finalmente, uma Força Tarefa sobre Resistência Antimicrobiana e Controle de Infecção foi criada, reportando diretamente ao Diretor Geral do Ministério da Saúde. A força-tarefa foi investida com a autoridade legal para intervir quando necessário para conter o surto.¹²⁷ Embora evidências limitadas estivessem disponíveis para tal generalização, os autores concluem que o suporte administrativo, incluindo recursos humanos e econômicos, foi essencial para prevenir e controlar as BGN MDR em um nível global.

Os recursos para a saúde pública devem suportar o início das intervenções de PCI dentro dos hospitais. Os programas nacionais de saúde devem incluir um plano econômico específico para apoiar os hospitais com alta endemicidade de BGN MDR, fornecendo recursos para pessoal e treinamento adequado. A aplicação local de medidas de PCI deve ser apoiada pela administração da unidade de saúde por meio de recursos administrativos e financeiros (Organização Mundial de Saúde. Disponíveis em http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2009_1/en/).

A educação torna-se ainda mais importante como um componente -chave para ajudar a reduzir a transmissão de BGN MDR em áreas endêmicas ou epidêmicas. Aconteceram muitas intervenções para reforçar o conhecimento dos PAS sobre a importância da PCI em ambientes de surto. Estas intervenções incluíram programas educacionais que vão de treinamentos para a unidade local e todo o hospital e de alguns poucos módulos até reuniões diárias da equipe médica. Reuniões de educação regulares realizada a cada 2-4 semanas, com médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e estudantes que trabalham, nas áreas afetadas, faziam parte de um pacote eficaz usado para controlar *A. baumannii* endêmico em um estudo.⁸¹ Diversos grupos de profissionais: médicos, enfermeiros, fisioterapeutas respiratórios, farmacêuticos e equipe de higiene de

ambiente precisam ser educados sobre os componentes principais da prevenção de infecções e sobre o papel fundamental que estes desempenham na prevenção da transmissão das BGN MDR. Num estudo realizado em uma UTI mista de 300 leitos de um hospital terciário americano, foram realizadas reuniões com as equipes de controle de infecção e as de enfermagem para incentivar a adesão estrita às medidas de PCI, incluindo culturas de vigilância retais, LA extensa e coorte de pacientes e funcionários. A intervenção combinada foi eficaz na redução da incidência de KPC endêmica.¹²² Durante um surto de *K. pneumoniae* produtora de ESBL, foram realizadas reuniões a cada dia entre a UTI e equipes de controle de infecção para reforçar as medidas de controle de infecção que falharam previamente em controlar a epidemia. Esta intervenção, incluída em uma abordagem multifacetada, controlou o surto em 50 dias.¹²³

A educação interprofissional deve facilitar a aprendizagem de novas práticas, em conjunto, em um ambiente de equipe, aumentando a probabilidade de absorção dos novos comportamentos na prática e uma maior compreensão dos papéis dos membros da equipe. Em particular, intervenções baseadas em evidências, combinadas com estratégias de adaptação e processos de gestão de mudança de comportamento, poderiam ajudar a equipe de saúde a produzir práticas de prevenção de infecção no estado da arte.

Recomendações

Situações Epidêmicas

Forte recomendação: Conduzir programas educacionais para assegurar que os trabalhadores da saúde entendam por que as Enterobactérias produtoras de β -lactamase de espectro estendido são importantes epidemiologicamente, por que a prevenção da propagação é crítica para o controle e quais medidas para prevenção mostraram ser efetivas (nível moderado de evidência).

Situações Endêmicas

Forte recomendação: Conduzir programas educacionais para assegurar que os profissionais da saúde entendam a importância epidemiológica do *Acinetobacter baumannii* multirresistente, por que a prevenção da propagação é crítica para o controle e quais medidas para prevenção mostraram ser efetivas (nível moderado de evidência).

RECOMENDAÇÕES

As recomendações são apresentadas de acordo com a situação epidemiológica (situação endêmica contra situações epidêmicas) e diferenciadas em: práticas “básicas” recomendadas para todas as instalações de cuidados agudos, e “abordagens especiais adicionais” a serem considerados quando ainda há evidência clínica e/ou epidemiológica e/ou evidência molecular da transmissão em curso, independentemente da aplicação dessas medidas básicas. Os hospitais devem considerar a adoção de uma ou mais dessas medidas adicionais de acordo com a epidemiologia local e comorbidades.

As evidências sobre práticas básicas foram extraídas da literatura com relatos, principalmente de controles de propagação de BGN MDR, em situações “endêmicas”, enquanto as evidências para as medidas adicionais foram adquiridas principalmente de relatórios de controle de “surtos”. As recomendações são apresentadas de acordo com as situações endêmicas e epidêmicas (ver Tabela 1 para definições), como a literatura diferiu em estratégias mostradas como eficazes, de acordo com a situação e, também, sempre que possível, são apresentadas por tipo de BGN MDR. Quando a evidência foi derivada de estudos que não forneciam resultados por tipo de microrganismo, o nível de evidência e as recomendações são fornecidos referindo-se à BGN MDR. O nível de evidência (muito baixa / baixa / moderada / forte) e o grau de recomendação (con-

dicional /forte) são definidos de acordo com a abordagem GRADE (disponível em: [Http://www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Onde o nível de evidência e as recomendações não estão fornecidos significa que nenhuma evidência científica estava disponível.

As tabelas 2 e 3 ilustram a abordagem GRADE e definições específicas para determinantes da qualidade e as evidências que foram aplicadas para extrair a recomendação final. O nível acumulado dos elementos estratificados por microrganismos e do tipo de intervenção é mostrado nas Tabelas. 4-9

Os autores gostariam de destacar que a revisão de evidências mostra, claramente, áreas “cinzentas”, logo estudos com

desenhos adequados são urgentemente necessários: PC para pacientes de alto risco (i.e., pacientes de UTI ou hematológicos) colonizados ou infectados por *E. coli* produtoras de ESBL, coorte de pacientes e equipe médica e programa de ABS. Os autores também destacam que, desde que a revisão atual não foi capaz de produzir indicações específicas estratificadas por pacientes de risco, devido à falta de evidência, a aplicação dessas diretrizes para pacientes de alto risco, por exemplo, pacientes de UTI, pacientes queimados ou pacientes hematológicos, devem ser cuidadosamente e localmente avaliados de acordo com a ecologia e comorbidade dos pacientes.

Tabela 4. Qualidade de estudos de intervenção. Medidas básicas para reduzir a propagação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (MDR) e de Enterobacterias produtoras de β-lactamase de espectro estendido (ESBL) em pacientes adultos hospitalizados: recomendadas para todas as instalações de cuidados agudos em situações endêmicas.

Microrganismo	<i>K. pneumoniae</i> MDR				Enterobacteriaceae produtoras de ESBL			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	2 ^{131,259}	-	-	Moderado	2 ^{260,267}	1 ³⁰⁶	-	Moderado
Educação	1 ¹³¹	-	-	Moderado	1 ²⁶⁷	1 ³⁰⁶	-	Moderado
Precauções de Contato	2 ^{131,259}	-	-	Moderado	3 ^{143,260,267}	1 ³⁰⁶	-	Moderado
Sala de Isolamento	1 ²⁵⁹	-	-	Moderado	1 ²⁶⁰	1 ³⁰⁶	-	Moderado
Limpeza ambiental	2 ^{131,259}	-	-	Moderado	1 ²⁶⁰	-	-	Moderado
Gestão antimicrobiana	1 ²⁸⁸	1 ²⁸⁷	-	Moderado	4 ^{141,284,288,312}	4 ^{141,284,288,312}	1 ²⁵⁴	Moderado

MDR, multi-drug resistant; ESBL, Extended Spectrum Beta Lactamases

Tabela 5. Qualidade dos estudos por intervenção. Medidas básicas e adicionais para reduzir a propagação de *Acinetobacter baumannii* (MDR) e de *Pseudomonas aeruginosa* MDR em pacientes adultos hospitalizados: recomendadas para todas as instalações de cuidados agudos em situações endêmicas.

Microrganismo	<i>A. baumannii</i> MDR				<i>P. aeruginosa</i> MDR			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	4 ^{81,131,144,148}	1 ³⁰⁷	-	Moderado	2 ^{131,297}	1 ³⁰⁷	-	Moderado
Educação	4 ^{81,131,144,148}	1 ³⁰⁷	-	Moderado	1 ¹³¹	1 ³⁰⁷	-	Moderado
Precauções de Contato	4 ^{81,131,144,148}	-	-	Moderado	1 ¹³¹	-	-	Moderado
Sala de Isolamento	1 ⁸¹	-	-	Moderado	-	-	-	Moderado
Limpeza ambiental	4 ^{81,131,144,148}	-	-	Moderado	1 ¹³¹	-	-	Moderado
Gestão antimicrobiana	1 ²⁸⁸	2 ^{287,299}	-	Moderado	2 ^{288,297}	2 ^{287,299}	-	Moderado

MDR, multi-drug resistant

Tabela 6. Qualidade dos estudos por intervenção. Medidas básicas e adicionais para reduzir a propagação de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* em pacientes adultos hospitalizados: recomendadas para todas as instalações de cuidados agudos em situações endêmicas.

Microrganismo	<i>S. maltophilia</i>				<i>B. cepacia</i>			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Educação	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Precauções de Contato	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Sala de Isolamento	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Limpeza ambiental	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Gestão antimicrobiana	-	1 ²⁹⁹	-	Baixo	-	-	-	Insuficiente

Tabela 7. Qualidade de estudos de intervenção. Medidas básicas e adicionais para reduzir a propagação de *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes (MDR) e de Enterobacterias produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) em pacientes adultos hospitalizados: recomendado para todas as instalações de cuidados agudos em situações de epidemia.

Microrganismo	<i>K. pneumoniae</i> MDR				Enterobacteriaceae produtoras de ESBL			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	-	-	3 ^{269,271,276}	Muito baixo	3 ^{136,137,301}	5 ^{47,252,294,296,313}	3 ^{61,192,274}	Moderado
Educação	1 ²⁵⁸	2 ^{124,309}	2 ^{271,276}	Moderado	3 ^{136,137,301}	5 ^{47,282,283,294,296}	1 ¹⁹²	Moderado
Culturas de vigilância ativa	2 ^{142,258}	2 ^{248,309}	2 ^{271,276}	Moderado	2 ^{136,137}	5 ^{47,252,282,294,308}	1 ¹⁹²	Moderado
Triagem dos profissionais da saúde	-	-	-	Insuficiente	-	2 ^{252,282}	1 ¹⁶¹	Baixo
Precauções de Contato	3 ^{142,258,305}	3 ^{248,289,311}	3 ^{269,271,276}	Moderado	3 ^{136,137,301}	6 ^{47,282,294,296,308,313}	3 ^{61,192,274}	Moderado
Quarto de Isolamento	2 ^{258,304}	3 ^{248,289,311}	1 ²⁷⁶	Moderado	3 ^{136,137,301}	4 ^{252,282,294,313}	2 ^{61,274}	Moderado
PC preemptivo / código de alerta	3 ^{141,258,304}	-	1 ²⁷⁶	Moderado	2 ^{136,137}	2 ^{252,294}	-	Moderado
Coorte de pacientes	2 ^{258,305}	1 ²⁹⁰	2 ^{271,276}	Moderado	1 ¹³⁶	5 ^{47,294,296,282,313}	-	Moderado
Coorte da equipe médica	2 ^{258,305}	2 ^{248,290}	2 ^{271,276}	Moderado	1 ¹³⁶	1 ²⁸²	-	Moderado
Limpeza ambiental	1 ²⁵⁸	1 ²⁹⁰	1 ²⁷⁶	Moderado	2 ^{136,301}	6 ^{47,252,282,294,308,313}	2 ^{192,274}	Moderado
Rastreamento ambiental	-	1 ²⁹⁰	-	Baixo	1 ³⁰¹	3 ^{47,252,308}	1 ¹⁶¹	Moderado
Gestão antimicrobiana	-	-	3 ^{269,271,276}	Muito baixo	2 ^{136,277}	3 ^{283,294,296}	1 ²⁷⁴	Moderado

MDR, multi-drug resistant; ESBL, Extended Spectrum Beta Lactamases; CP, contact precautions

Tabela 8. Qualidade dos estudos por intervenção. Medidas básicas e adicionais para reduzir a propagação de *Acinetobacter baumannii* (MDR) e de *Pseudomonas aeruginosa* MDR em pacientes adultos hospitalizados: recomendado para todas as instalações de cuidados agudos em situações de epidemia.

Microrganismo	<i>K. pneumoniae</i> MDR				Enterobacteriaceae produtoras de ESBL			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	1 ²⁶¹	9 ^{134,188,257,264,268,279,280,125,123}	10 ^{250,255,270,275,285,124,291,293,298,309}	Moderado	-	2 ^{263,295}	3 ^{262,281,292}	Muito baixo
Educação	2 ^{261,265}	7 ^{134,147,257,279,280,125,123}	4 ^{270,285,298,312}	Moderado	-	-	2 ^{262,281}	Muito baixo
Culturas de vigilância ativa	1 ²⁶⁵	6 ^{147,266,268,280,125,123}	2 ^{130,275}	Moderado	-	-	2 ^{262,292}	Muito baixo
Triagem dos profissionais da saúde	-	5 ^{188,257,280,125,123}	6 ^{270,275,285,293,298,312}	Muito Baixo	-	-	-	Insuficiente
Precauções de Contato	2 ^{261,265}	11 ^{134,147,188,257,264,266,268,279,280,125,123}	12 ^{130,250,255,270,275,285,124,291,293,298,309,312}	Moderado	-	2 ^{263,295}	3 ^{281,303,304}	Muito baixo
Quarto de Isolamento	-	9 ^{147,257,264,266,268,279,280,125,123}	7 ^{130,255,285,291,293,270,275}	Baixo	1 ²⁵³	-	4 ^{262,281,303,304}	Baixo
PC preemptivo / código de alerta	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Coorte de pacientes	-	5 ^{147,257,268,279,280}	6 ^{130,285,124,293,298,309}	Baixo	-	-	1 ²⁸¹	Muito baixo
Coorte da equipe assistencial	-	5 ^{147,257,264,268,280}	4 ^{130,124,293,309}	Baixo	-	-	1 ²⁶²	Muito baixo
Limpeza ambiental	-	11 ^{134,147,188,257,264,266,268,279,280,125,123}	10 ^{250,270,275,285,124,291,293,298,309,312}	Moderado	1 ²⁵³	2 ^{263,295}	2 ^{262,281}	Moderado
Rastreamento ambiental	1 ²⁶¹	10 ^{134,147,188,257,264,266,268,280,125,123}	10 ^{130,250,255,270,275,285,293,298,309,312}	Moderado	1 ²⁵³	2 ^{263,295}	4 ^{262,281,303,304}	Baixo
Gestão antimicrobiana	2 ^{261,265}	2 ^{188,257}	3 ^{130,270,124}	Muito baixo	-	-	3 ^{262,292,303}	Muito baixo

MDR, multi-drug resistant; CP, contact precautions

Tabela 9. Qualidade de estudos por intervenção. Medidas básicas e adicionais para reduzir a propagação de *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* em pacientes adultos hospitalizados: recomendadas para todos os setores de cuidados agudos em ambiente epidêmico.

Intervenção	<i>S. maltophilia</i>				<i>B. cepacia</i>			
	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências	Qualidade de estudos			Qualidade global das evidências
	Moderado	Baixo	Muito baixo		Moderado	Baixo	Muito baixo	
Higiene das mãos	1 ²⁵¹	-	-	Moderado	-	1 ²⁷²	2 ^{273,302}	Muito baixo
Educação	1 ²⁵¹	-	-	Moderado	-	1 ⁸⁸	1 ³⁰²	Muito baixo
Culturas de vigilância ativa	-	-	-	Insuficiente	-	-	1 ³⁰⁰	Muito baixo
Triagem dos profissionais da saúde	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Precauções de Contato	1 ²⁵¹	-	-	Moderado	-	2 ^{88,286}	1 ²⁷³	Muito baixo
Quarto de Isolamento	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
PC preemptivo / código de alerta	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Pacientes da coorte	-	-	-	Insuficiente	-	1 ²⁷²	-	Baixo
Profissionais da coorte	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente
Limpeza ambiental	1 ²⁵¹	-	-	Moderado	-	1 ²⁸⁶	4 ^{256,273,300,302}	Muito baixo
Triagem ambiental	1 ²⁵¹	-	-	Moderado	-	3 ^{88,272,286}	4 ^{256,273,300,302}	Muito baixo
Gestão antimicrobiana	-	-	-	Insuficiente	-	-	-	Insuficiente

PC, precauções de contato.

Recomendações básicas em situação endêmica: Enterobacteria produtora de ESBL

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos (HM)	Moderada	Forte	Implementar programas de educação de HM para reduzir a transmissão de Enterobacteria ESBL +. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com pacientes. Lavar as mãos com água e sabão e é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. Controle da aderência à HM e feedback aos profissionais de saúde devem ser realizados para se obter maior aderência. Informações detalhadas sobre como monitorar e melhorar a aderência à HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Precauções de contato (PC) (com exceção de Escherichia coli) ¹	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, para reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com Enterobacteria ESBL + devem usar luvas e aventais, antes de entrar no quarto, e removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de adesão às PC para garantir que as intervenções estão sendo realizadas, corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendação sobre quando interromper PC e para, ou contra a aplicação de precauções de gotículas ao entrar no quarto de pacientes recebendo PC.
Código de alerta (anterior positivo) e PC preventiva (com a exceção de E. coli) ¹	Moderada	Condicional	Usar código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já reconhecidos como colonizados na internação/ala hospitalar e realizar a triagem e PC preventiva. Implementar PC preventiva para pacientes internados da UTI ou outras alas com casos de Enterobacteria ESBL + já detectados.
Quarto de isolamento (com a exceção de E. coli) ¹	Moderada	Condicional	Isolar pacientes colonizados e infectados, em um quarto individual, para reduzir o risco de contaminação por Enterobacteria ESBL +. A implementação do quarto de isolamento deve incluir o monitoramento de possíveis efeitos deletérios, como complicações clínicas decorrentes da redução nos contatos com médicos e enfermeiros, diminuição da qualidade de vida e possíveis efeitos adversos psicológicos.
Educação	Moderada	Condicional	Realizar programas de educação para garantir que os profissionais de saúde entendam por que Enterobacteria ESBL + são epidemiologicamente importantes, por que a prevenção da disseminação é fundamental para o controle e quais medidas para prevenir a disseminação provaram ser eficazes. Garantir reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência e relatar dados locais e dar feedback à todos os profissionais de saúde e outros funcionários relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Condicional	Implementar procedimentos regulares para LA, que incluem uso de detergentes ou desinfetantes, dependendo da prática local, a fim de reduzir a taxa de transmissão. Assegurar a limpeza de equipamentos de assistência ao paciente e ao ambiente. Quando disponível, dedicar artigos médicos não-críticos para uso em pacientes individuais colonizados ou infectados com Enterobacteria ESBL +. Equipamentos compartilhados devem ser desinfetados entre utilizações entre pacientes diferentes.
Gestão Antimicrobiana (GA)	Moderada	Forte	Implementar um programa de GA. Considere intervenções que limitam o uso de agentes antimicrobianos específicos com base na comorbidades dos pacientes.
Infraestrutura de prevenção e controle de infecção (PCI)	ND		Não há dados disponíveis para fornecer recomendações para ou contra a intervenção. No entanto, os autores sugerem prestação de apoio administrativo, incluindo recursos econômico e humano, para a prevenção e controle da transmissão de Enterobactérias ESBL + dentro da unidade de saúde. Usar os recursos de saúde pública para apoiar o início de intervenções em PCI dentro dos hospitais. Uma infraestrutura de PCI deve incluir pessoal, ambientais, tais como propriedades, nacional e representantes de zeladoria.

ESBL, β-lactamase de amplo espectro; PS, profissional da saúde; MDR, multidroga resistente; ND, não definido. 1 Em áreas de alto risco, tais como unidades de cuidados intensivos (UTI), unidades de queimados e unidades hematológicas não há nenhuma evidência a favor ou contra a implementação de PC em pacientes colonizados ou infectados com Escherichia coli produtoras de ESBL.

Recomendações básicas em situação endêmica: *Klebsiella pneumoniae*-MDR

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higienização das mãos (HM)	Moderada	Forte	Implementar programas de educação de HM para reduzir a transmissão de <i>K. pneumoniae</i> -MDR. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com pacientes. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. Controle da aderência à HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para alcançar uma maior aderência. Instruções detalhadas sobre como monitorar e melhorar a HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (Disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde, que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>K. pneumoniae</i> -MDR, devem usar luvas e aventais, antes de entrar no quarto, e removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Não há evidências disponíveis para fornecer recomendação sobre quando interromper PC e a favor ou contra a implementação de precauções contra gotículas ao entrar no quarto dos pacientes recebendo PC.
Código de alerta (anterior positivo) e PC preventiva	Moderada	Condicional	Usar o código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já conhecidos como colonizados na admissão hospitalar e realizar a triagem e PC preventivas.
Quarto de isolamento	Moderada	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um quarto individual para reduzir o risco de contaminação por <i>K. pneumoniae</i> -MDR. A implementação do quarto de isolamento deve incluir o monitoramento de possíveis efeitos deletérios, tais como complicações clínicas devido à redução nos contatos com médicos e enfermeiras (os), diminuição da qualidade de vida, e os possíveis efeitos adversos psicológicos.
Educação	Moderada	Condicional	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde compreendam por que <i>K. pneumoniae</i> -MDR é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é fundamental para o controle e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Assegurar reuniões periódicas multidisciplinares para implementar intervenções, analisar a auditoria de aderência, informar dados locais e dar feedback a todos os profissionais de saúde e outros funcionários relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Condicional	Implementar procedimentos regulares de LA, que incluem detergentes ou desinfetantes, dependendo da prática local para reduzir a taxa de transmissão. Garantir a limpeza de equipamentos de cuidados ao paciente e do meio ambiente. Quando disponível, dedicar artigos médicos não-críticos para uso em pacientes individuais colonizados ou infectados com <i>K. pneumoniae</i> -MDR. Equipamentos compartilhados devem ser desinfetados entre o uso em diferentes pacientes.
Gestão antimicrobiana (GA)	Moderada	Condicional	Implementar um programa de GA. Considere intervenções que limitam o uso de agentes antimicrobianos específicos com base no grupo de pacientes.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações contra ou a favor da intervenção. No entanto, os autores sugerem prestação de apoio administrativo, incluindo recursos econômicos e humanos, para prevenir e controlar a transmissão da <i>K. pneumoniae</i> -MDR dentro da unidade de saúde. Usar os recursos de saúde pública para apoiar o início das intervenções de PCI dentro dos hospitais. Uma infraestrutura de PCI deve incluir profissionais oriundos do meio ambiente, tais como representantes de bens imóveis, domésticos e de zeladoria.

MDR=multidroga resistente; ND= não-disponível

Recomendações básicas em situação endêmica: *Acinetobacter baumannii*-MDR

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higienização das mãos (HM)	Moderada	Forte	Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>A. baumannii</i> -MDR. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar a HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com o paciente. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. A monitoração da realização da HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Instruções detalhadas sobre a melhor forma de monitorar e melhorar a realização da HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (Disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>A. baumannii</i> -MDR devem usar luvas e aventais antes de entrar no quarto e removê-los imediatamente após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Não há evidências disponíveis para fornecer recomendação sobre quando interromper as PC e a favor ou contra a implementação de precauções contra gotículas ao entrar no quarto dos pacientes recebendo PC.
Código de alerta (anterior positivo) e PC preventiva	Moderada	Forte	Usar o código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já conhecidos como colonizados na admissão hospitalar e realizar a triagem e PC preventivas.
Sala de isolamento	Moderada	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um único quarto para reduzir o risco de contaminação por <i>A. baumannii</i> -MDR. A implementação do quarto de isolamento deve incluir monitoração de possíveis efeitos deletérios, como complicações clínicas devido à redução de contatos com os médicos e enfermeiros (as), diminuição da qualidade de vida e possíveis efeitos adversos psicológicos.
Educação	Moderada	Forte	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por <i>A. baumannii</i> -MDR é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência, relatar dados locais e dar feedback à todos os profissionais de saúde e outros profissionais relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Forte	Implementar procedimentos regulares de LA, que incluem detergentes ou desinfetantes, dependendo da prática local para reduzir a taxa de transmissão. Garantir a limpeza de equipamentos de cuidados ao paciente e do meio ambiente. Quando disponível, dedicar artigos médicos não-críticos para uso em pacientes individuais colonizados ou infectados com <i>A. baumannii</i> -MDR. Equipamentos compartilhados devem ser desinfetados entre o uso em diferentes pacientes.
Gestão antimicrobiana (GA)	Moderada	Condicional	Implementar um programa de GA. Considerar intervenções que limitam o uso de agentes antimicrobianos específicos com base no grupo de pacientes.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações contra ou a favor da intervenção. No entanto, os autores sugerem prestação de apoio administrativo, incluindo recursos econômicos e humanos, para prevenir e controlar a transmissão da <i>A. baumannii</i> -MDR dentro da unidade de saúde. Usar os recursos de saúde pública para apoiar o início das intervenções de PCI dentro dos hospitais. Uma infraestrutura de PCI deve incluir profissionais oriundos do meio ambiente, tais como representantes de bens imóveis, domésticos e de zeladorias.

MDR=multidroga resistente; ND = não disponível.

Recomendações básicas em situação endêmica: *Burkholderia cepacia*

Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção. No entanto, independentemente da disponibilidade de evidências, especificamente, relacionadas com *B. cepacia*, os autores dessas diretrizes acreditam que não há evidências suficientes para considerar o valor de HM como eficaz, conforme demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem até que estudos mostrem o contrário.

Recomendações básicas em situação endêmica: *Stenotrophomonas maltophilia*

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higienização das mãos (HM)	Insuficiente	Forte	Independentemente da existência de provas especificamente relacionada com <i>S. maltophilia</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que há evidências suficientes do valor de HM como eficaz, conforme demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui até que estudos mostrem o contrário. Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>S. maltophilia</i> . Os profissionais da saúde devem ser encorajados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com o paciente. Lavar a mão com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos ou secreções corporais. Controle da aderência à HM e feedback aos profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior conformidade. Indicações detalhadas sobre como monitorar e melhorar a HM conformidade são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Precauções de contato (PC)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção.
Sala de isolamento	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção.
Código de alerta (anterior positivo) e PC preventiva	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção.
Educação	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção.
Limpeza ambiental (LA)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra qualquer intervenção.
Gestão antimicrobiana (GA)	Baixa	Condicional	Implementar um programa de GA. Considerar intervenções que limitam o uso de agentes antimicrobianos específicos com base no grupo de pacientes.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações contra ou a favor da intervenção. No entanto, os autores sugerem prestação de apoio administrativo, incluindo recursos econômicos e humanos, para prevenir e controlar a transmissão da <i>S. maltophilia</i> dentro da unidade de saúde. Usar os recursos de saúde pública para apoiar o início das intervenções de PCI dentro dos hospitais. Uma infraestrutura de PCI deve incluir profissionais oriundos do meio ambiente, tais como representantes de bens imóveis, domésticos e de geladaria.

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Enterobacteria* Produtora de ESBL

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos (HM)	Moderada	Forte	Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>Enterobacteria</i> Produtora de ESBL. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar a HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com o paciente. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. A monitoração da realização da HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Instruções detalhadas sobre a melhor forma de monitorar e melhorar a realização da HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (Disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	Moderada	Forte	Implementar um programa de ASC na admissão hospitalar seguido por PC para reduzir a taxa de colonização com <i>Enterobacteria</i> ESBL+. Culturas de vigilância devem usar amostras de fezes ou swabs do reto ou área peri-retal, bem como amostras da região inguinal e sítios manipulados, por exemplo, cateteres e áreas de pele rompida, tais como ferimentos. A frequência das culturas de vigilância devem ser baseadas, no local de prevalência do microrganismo, o risco de colonização do paciente e o grupo de pacientes da unidade. Considerar a realização de ASC, no momento da admissão hospitalar, aos pacientes de alto risco ou a aqueles, em unidades de alto risco: com câncer ou em UTIs, de acordo com dados sobre a incidência ou prevalência locais. A admissão, alta e triagem semanal dos pacientes podem também ser consideradas para fornecer feedback aos profissionais de saúde e avaliar a eficácia das intervenções. A ASC periódica (por exemplo, semanalmente) pode ser realizada em pacientes que permanecem no hospital e tenham alto risco para o transporte de BGN-MDR por causa do tipo de enfermária (UTI), terapia prolongada com antibiótico, doença subjacente, de longa duração da hospitalização, presença de dispositivos e cirurgia. Antes de se transferir pacientes com <i>Enterobacterias</i> ESBL+ para outras instalações de cuidados de saúde (unidades agudas e não-agudas) garantir a comunicação do status de <i>Enterobacterias</i> ESBL+.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>Enterobacterias</i> ESBL+ devem usar luvas e jalecos antes de entrar no quarto e devem removê-los imediatamente após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Evidências sobre quando interromper as PC, em pacientes colonizados com <i>Enterobacterias</i> ESBL+ são heterogêneas e originam-se de duas intervenções, implementando PC durante toda a internação ou até duas culturas negativas serem obtidas. Não há dados disponíveis para fornecer recomendações a favor ou contra a implementação de precauções de gotícula para entrar no quarto de pacientes em PC.
Código de alerta (anterior positivo) e PC preventiva	Moderada	Forte	Usar o código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já conhecidos como colonizados na admissão hospitalar e realizar a triagem e PC preventivas para pacientes internados vindos da UTI ou enfermarias com casos de <i>Enterobacterias</i> ESBL+ já detectados.
Pacientes da coorte	Moderada	Condicional	Pacientes de coorte com a mesma <i>Enterobacterias</i> ESBL+ em áreas designadas.
Funcionários da coorte	Moderada	Convencional	Funcionários de coorte para reduzir o risco de contaminação por <i>Enterobacterias</i> ESBL+.
Sala de isolamento	Moderada	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um único quarto para reduzir o risco de contaminação por <i>Enterobacterias</i> ESBL+. A implementação da sala de isolamento deve incluir monitoração de possíveis efeitos deletérios, como complicações clínicas devido à redução de contatos com os médicos e enfermeiros (as), diminuição da qualidade de vida e possíveis efeitos adversos psicológicos.
Educação	Moderada	Forte	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por que a <i>Enterobacterias</i> ESBL+ é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência, relatar dados locais e dar feedback à todos os profissionais de saúde e outros profissionais relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Forte	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>Enterobacterias</i> ESBL+. Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar e quantas vezes os mesmos precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>Enterobacterias</i> ESBL+. Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de também facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Moderada	Condicional	Realizar amostragem ambiental de superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>Enterobacterias</i> ESBL+.
Gestão antimicrobiana (GA)	Moderada	Forte	Planejar intervenções de restrição de uso de antibióticos para reduzir a disseminação de <i>Enterobacterias</i> ESBL+.
Triagem de PAS	Baixa	Condicional	Fazer a triagem de PAS para <i>Enterobacterias</i> ESBL+ se os mesmos estiverem ligados a um cluster de casos.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	Moderada	Condicional	Fornecer apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos, para prevenir e controlar epidemia de <i>Enterobacterias</i> ESBL+.

ESBL, b-lactamase de amplo espectro; PAS, Profissionais da Área da Saúde; MDR, multidroga resistente; ND, não disponível.

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Klebsiella pneumoniae*-MDR

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das Mãos (HM)	Muito baixa	Forte	Independentemente da existência de um nível muito baixo de evidência especificamente relacionado com <i>K. pneumoniae</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que não havia provas suficientes para considerar a HM eficaz, como demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui, até que estudos mostrem o contrário. Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>Klebsiella pneumoniae</i> -MDR. Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar a HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com o paciente. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. A monitoração da realização da HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Instruções detalhadas sobre a melhor forma de monitorar e melhorar a realização da HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (Disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	Moderada	Forte	Implementar um programa de ASC na admissão hospitalar seguido por PC para reduzir a taxa de colonização com <i>K. pneumoniae</i> . Culturas de vigilância devem usar amostras de fezes ou swabs do reto ou área peri-retal, bem como amostras da região inguinal e sítios manipulados, por exemplo, cateteres e áreas de pele rompida, tais como ferimentos. A frequência das culturas de vigilância deve ser baseada no local de prevalência do microrganismo, o risco de colonização do paciente e o grupo de pacientes da unidade. Considerar a realização de ASC no momento da admissão hospitalar para pacientes de alto risco ou para todos os pacientes em unidades de alto risco, tais como aqueles com câncer ou em UTIs, de acordo com dados sobre a incidência ou prevalência locais. A admissão, alta e triagem semanal dos pacientes podem também ser consideradas para fornecer feedback para os profissionais de saúde e avaliar a eficácia das intervenções. A ASC periódica (por exemplo, semanalmente) pode ser realizada em pacientes que permanecem no hospital e tenham alto risco para o transporte de BGN-MDR por causa do tipo de enfermagem (UTI), terapia prolongada com antibiótico, doença subjacente, de longa duração da hospitalização, presença de dispositivos e cirurgia. Antes de se transferir pacientes com <i>K. pneumoniae</i> -MDR para outras instalações de cuidados de saúde (unidades agudas e não-agudas) garantir a comunicação do status de <i>K. pneumoniae</i> MDR.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>K. pneumoniae</i> MDR devem usar luvas e jalecos antes de entrar no quarto e devem removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Evidências sobre quando interromper as PC estão disponíveis de apenas uma Intervenção onde PC foram mantidas toda a internação. Não há dados disponíveis para fornecer recomendações a favor ou contra a implementação de precauções de gotícula para entrar no quarto de pacientes em PC.
Código de alerta (previamente positivo) e PC preventivas	Moderada	Forte	Usar o código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já conhecidos como Colonizados na admissão / alta e realizar a triagem e CP preventivos.
Pacientes da coorte	Moderada	Condicional	Pacientes de coorte com a mesma <i>K. Pneumoniae</i> MDR em áreas designadas.
Profissionais da coorte	Moderada	Forte	Profissionais da coorte para reduzir o risco de contaminação por <i>K. pneumoniae</i> MDR.
Sala de isolamento	Moderada	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um quarto individual para reduzir o risco de contaminação. A implementação da sala de isolamento deve incluir o monitoramento de possíveis efeitos adversos, como complicações clínicas, devido à redução de contato com médicos e enfermeiros, diminuição da qualidade de vida, e possível efeitos adversos psicológicos. Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por que a <i>K. pneumoniae</i> -MDR é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle, e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência e relatar dados locais e dar feedback à todos os profissionais de saúde e outros profissionais relevantes.
Educação	Moderada	Condicional	
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Condicional	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>K. pneumoniae</i> -MDR. Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar e quantas vezes os itens precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>K. pneumoniae</i> -MDR. Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de também facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Baixa	Condicional	Realizar amostragem ambiental e vigilância com luz UV nas superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>K. pneumoniae</i> MDR.
Gestão antimicrobiana (GA)	Muito baixa	Condicional	Planejar intervenções de restrição do uso de antibióticos para reduzir a propagação da <i>K. pneumoniae</i> MDR.
Triagem de prof. da área da saúde (PAS)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor, ou contra a intervenção.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	Baixa	Condicional	Dar banho nos pacientes com sabão de clorexidina ou toalhas impregnadas com chlorhexidine pode ser útil como parte de uma abordagem multifacetada para reduzir a transmissão de <i>K. Pneumoniae</i> MDR.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	Moderada	Condicional	Dar apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos para prevenir e controlar a transmissão de epidemia de <i>K. pneumoniae</i> MDR.

PAS = profissional da área da saúde; MDR=multidroga resistente; ND = não disponível

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Pseudomonas aeruginosa*-MDR

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos	Muito baixa	Forte	Independentemente da existência de um nível muito baixo de evidência especificamente relacionada com <i>P. aeruginosa</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que havia evidências suficientes para a considerar a HM eficaz, como demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui, até que estudos mostrem o contrário. Implementar programas educacionais de HM para reduzir o transmissão de <i>P. aeruginosa</i> . Os profissionais de saúde devem ser incentivados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com pacientes. Lavar as mãos água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. Monitoramento da aderência à HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Indicações detalhadas sobre como monitorar e melhorar a aderência à HM são fornecidos pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA- IB) (disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). A utilização de unhas artificiais deve ser proibida.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	Muito baixa	Forte	Implementar um programa de ASC na admissão hospitalar seguido por PC para reduzir a taxa de colonização com <i>P. aeruginosa</i> MDR. Independentemente da existência de um nível muito baixo de evidência especificamente relacionado com <i>P. aeruginosa</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que não havia provas suficientes para considerar ASC eficaz, como demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui, até que estudos mostrem o contrário. Culturas de triagem devem usar amostras de fezes ou swab do reto ou área peri-retal, bem como amostras da área inguinal e sítios manipulados, por exemplo, cateteres e áreas de pele rompida, como ferimentos. A frequência de culturas de triagem deve ser baseada na prevalência local do microrganismo, risco de colonização do paciente, e a grupo de pacientes da unidade. Considerar a realização de ASC, no momento da admissão hospitalar de pacientes de alto risco ou para todos os pacientes em unidades de alto risco, como câncer ou alas de UTI, de acordo com dados de incidência ou prevalência locais. Admissão, alta e triagem semanal do paciente podem também ser considerados para fornecer feedback para os profissionais de saúde e para avaliar a eficácia das intervenções. ASC periódica (por exemplo semanalmente) pode ser realizada em pacientes que permaneçam no hospital em risco elevado para transmissão de <i>P. aeruginosa</i> MDR devido ao tipo de enfermagem (UTI), terapia prolongada com antibiótico(s), doença subjacente, de longa duração de hospitalização, presença de dispositivos e cirurgia. Antes de se transferir pacientes com <i>P. aeruginosa</i> MDR para outros estabelecimentos de saúde (cuidados agudos e não agudos) garantir a comunicação do status de <i>P. aeruginosa</i> MDR.
Precauções de contato (PC)	Muito baixa	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>P. aeruginosa</i> MDR devem usar luvas e jalecos antes de entrar no quarto e devem removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Independentemente da existência de um nível muito baixo de evidência especificamente relacionadas com <i>P. aeruginosa</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que não havia provas suficientes para a considerar PC, como demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui até que estudos mostrem o contrário. Não há dados disponíveis para fornecer recomendações sobre quando interromper PC a favor ou contra a implementação do uso de precauções de gotícula para entrar no quarto de pacientes em PC.
Código de alerta (previamente positivo) e PC preventivas	Muito baixa	Condicional	Usar o código de alerta para identificar rapidamente os pacientes já conhecidos como colonizados na admissão / ala e realizar a triagem e CP preventivo.
Pacientes da coorte	Muito baixa	Condicional	Pacientes da coorte com a mesma <i>P. aeruginosa</i> MDR em áreas designadas.
Profissionais da coorte	Muito baixa	Condicional	Profissionais da coorte para reduzir o risco de contaminação por <i>P. aeruginosa</i> MDR.
Sala de isolamento	Baixa	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um quarto individual para reduzir o risco de aquisição. A implementação da sala de isolamento deve incluir o monitoramento de possíveis efeitos adversos, como complicações clínicas devido à redução em contatos com médicos e enfermeiros, diminuição da qualidade de vida, e possível efeitos adversos psicológicos.
Educação	Muito baixa	Condicional	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por que a <i>P. aeruginosa</i> MDR é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle, e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência e relatar dados locais e dar feedback à todos os profissionais de saúde e outros profissionais relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Condicional	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>P. aeruginosa</i> MDR. Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar, e quantas vezes os itens precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>P. aeruginosa</i> MDR. Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de também facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Baixa	Condicional	Realizar amostragem ambiental das superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>P. aeruginosa</i> -MDR.
Gestão antimicrobiana (GA)	Muito baixa	Condicional	Planejar intervenções de restrição do uso de antibióticos para reduzir o propagação da <i>P. aeruginosa</i> -MDR
Triagem dos profissionais da saúde (PAS)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor, ou contra a intervenção.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor, ou contra a intervenção.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor, ou contra a intervenção. Entretanto, os autores sugerem dar apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos para prevenir e controlar a transmissão de <i>P. aeruginosa</i> MDR.

PAS = profissional da área da saúde; MDR = multidroga resistente; ND = não-disponível.

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Acinetobacter baumannii*-MDR

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos	Moderada	Forte	Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>A. baumannii</i> -MDR. Os profissionais de saúde devem ser incentivados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com pacientes. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. Monitoramento da aderência à HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Indicações detalhadas sobre como monitorar e melhorar a aderência à HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). A utilização de unhas artificiais deve ser proibida.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	Moderada	Forte	Implementar um programa de ASC, na admissão hospitalar, seguido por PC para reduzir a taxa de colonização com <i>A. baumannii</i> -MDR. Culturas de triagem devem usar amostras de fezes ou swab do reto ou área peri-retal, bem como amostras da área inguinal e sítios manipulados, por exemplo, cateteres e áreas de pele rompida, como ferimentos. A frequência de culturas de triagem deve ser baseada na prevalência local do microrganismo, risco de colonização do paciente e o grupo de pacientes da unidade. Considerar a realização de ASC, no momento da admissão hospitalar de pacientes de alto risco ou para todos os pacientes, em unidades de alto risco, como câncer ou alas de UTI, de acordo com dados de incidência ou prevalência locais. Admissão, alta e triagem semanal do paciente podem também ser considerados para fornecer feedback para os profissionais de saúde e para avaliar a eficácia das intervenções. ASC periódica (por exemplo semanalmente) pode ser realizada em pacientes que permanecem no hospital em risco elevado de transmissão de <i>A. baumannii</i> -MDR devido ao tipo de enfermagem (UTI), terapia prolongada com antibiótico(s), doença subjacente, longa duração de hospitalização, presença de dispositivos e cirurgia. Antes de se transferir pacientes com <i>A. baumannii</i> -MDR para outros estabelecimentos de saúde (cuidados agudos e não agudos) garantir a comunicação do status de <i>A. baumannii</i> -MDR.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Forte	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>A. baumannii</i> -MDR devem usar luvas e jalecos antes de entrar no quarto e removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Evidências de quando interromper PC são muito heterogêneas (variando de manter PC durante toda a hospitalização, até interrompê-las depois de duas ou três culturas negativas) e não permite fazer qualquer recomendação específica. Considerar o uso de precauções de gotículas para entrar, na sala de pacientes colonizados ou infectados em ambientes de UTI, e para todos os procedimentos produtores de aerossóis (baixo nível de evidência, recomendação condicional).
Código de alerta (previamente positivo) e PC preventivas	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Pacientes da coorte	Muito baixa	Condicional	Pacientes da coorte com a mesma <i>A. baumannii</i> -MDR devem ser colocados em áreas designadas.
Profissionais da coorte	Baixa	Condicional	Manter profissionais da coorte para reduzir o risco de transmissão de <i>A. baumannii</i> -MDR.
Sala de isolamento	Baixa	Forte	Isolar pacientes colonizados e infectados em um quarto individual para reduzir o risco de transmissão. A implementação da sala de isolamento deve incluir o monitoramento de possíveis efeitos adversos, como complicações clínicas devido à redução em contatos com médicos e enfermeiros, diminuição da qualidade de vida e possíveis efeitos adversos psicológicos.
Educação	Moderada	Condicional	Realizar programas de educação para garantir que os profissionais de saúde entendam por que <i>A. baumannii</i> MDR é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da propagação é fundamental para o controle e quais as medidas para prevenir a propagação provaram ser eficazes. Certificar-se de reuniões periódicas multidisciplinares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência, relatar dados locais e dar feedback a todos os profissionais de saúde e outros profissionais relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Forte	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>A. baumannii</i> MDR. Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar e, quantas vezes, os itens precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>A. baumannii</i> MDR. Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de também facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Moderada	Condicional	Realizar amostragem ambiental das superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>A. baumannii</i> MDR.
Gestão antimicrobiana (GA)	Moderada	Condicional	Planejar intervenções de restrição do uso de antibióticos para reduzir a disseminação de <i>A. baumannii</i> MDR.
Triagem dos profissionais da saúde (PAS)	Muito baixa	Condicional	Fazer a triagem dos PAS para <i>A. baumannii</i> MDR se estiverem ligados epidemiologicamente a um cluster de casos.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	Muito baixa	Condicional	Fornecer apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos, para prevenir e controlar transmissão de surto de <i>A. baumannii</i> MDR.

PAS = profissionais da área da saúde

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Burkholderia cepacia*

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos	Muito baixa	Forte	Independentemente da existência de um nível muito baixo de evidência especificamente relacionado com <i>B. cepacia</i> , os autores dessas diretrizes acreditam que havia evidências suficientes para a considerar a HM eficaz, como demonstrado para outros microrganismos, incluindo outros microrganismos MDR, para também recomendar essa abordagem aqui, até que estudos mostrem o contrário. Implementar programas educacionais de HM para reduzir o transmissão de <i>B. cepacia</i> . Os profissionais de saúde devem ser incentivados a realizar HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com pacientes. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. Monitoramento da aderência à HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Indicações detalhadas sobre como monitorar e melhorar a aderência à HM são fornecidos pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA- IB) (disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). A utilização de unhas artificiais deve ser proibida.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	Muito baixa	Condicional	Implementar um programa de ASC na admissão hospitalar seguido por PC para reduzir a taxa de colonização com <i>B. cepacia</i> . Culturas de triagem devem usar amostras de fezes ou swabdo reto ou área peri-retal, bem como amostras da área inguinal e sítios manipulados, por exemplo, cateteres e áreas de pele rompida, como ferimentos. A frequência de culturas de triagem deve estar baseada, na prevalência local do microrganismo, no risco de colonização do paciente e no grupo de pacientes da unidade. Considerar a realização de ASC, no momento da admissão hospitalar de pacientes de alto risco ou para todos os pacientes, em unidades de alto risco, como câncer ou alas de UTI, de acordo com dados de incidência ou prevalência locais. Admissão, alta e triagem semanal do paciente podem também ser considerados para fornecer feedback para os profissionais de saúde e para avaliar a eficácia das intervenções. ASC periódica (por exemplo semanalmente) pode ser realizada em pacientes que permaneçam no hospital em risco elevado para transmissão de BGN-MDR devido ao tipo de enfermagem (UTI), terapia prolongada com antibiótico (s), doença subjacente, de longa duração de hospitalização, presença de dispositivos e cirurgia. Antes de se transferir pacientes com <i>B. cepacia</i> para outros estabelecimentos de saúde (cuidados agudos e não agudos) assegurar a comunicação de status de <i>B. cepacia</i> .
Precauções de contato (PC)	Baixa	Condicional	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>K. pneumoniae</i> MDR devem usar luvas e jalecos, antes de entrar no quarto, e removê-los, imediatamente, após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso.
Código de alerta (previamente positivo) e PC preventivas	ND		Não há evidências disponíveis para fornecer recomendações a favor ou contra a implementação de precauções de gotícula para entrar no quarto de pacientes em PC. Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Pacientes da coorte	Baixa	Condicional	Pacientes da coorte com <i>B. cepacia</i> devem ser colocados em áreas designadas.
Profissionais da coorte	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Sala de isolamento	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Educação	Muito baixa	Condicional	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por que a <i>B. cepacia</i> é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência, relatar dados locais e dar feedback aos profissionais de saúde e outros relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Muito baixa	Condicional	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>B. cepacia</i> . Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar e, quantas vezes, precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>B. cepacia</i> . Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Muito baixa	Condicional	Realizar amostragem ambiental das superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>B. cepacia</i> .
Gestão antimicrobiana (GA)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Triagem dos profissionais da saúde (PAS)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção. Entretanto, os autores sugerem dar apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos para prevenir e controlar a transmissão de epidemia de <i>B. cepacia</i> .

Recomendações básicas e adicionais específicas em situação endêmica: *Stenotrophomonas maltophilia*

Intervenção	Evidência	Recomendação	Nota
Higiene das mãos	Moderada	Forte	Implementar programas educacionais de HM para reduzir a transmissão de <i>S. maltophilia</i> . Os profissionais de saúde devem ser encorajados a realizar a HM com um gel à base de álcool antes e depois de todos os contatos com o paciente. Lavar as mãos com água e sabão é necessário quando as mãos estiverem visivelmente sujas, por exemplo, com fluidos corporais ou secreções. A monitoração da realização da HM e feedback para os profissionais de saúde devem ser realizados para atingir uma maior aderência. Instruções detalhadas sobre a melhor forma de monitorar e melhorar a realização da HM são fornecidas pelas diretrizes da OMS (nível de recomendação classificado como IA-IB) (Disponível em: http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/). O uso de unhas artificiais deve ser proibido.
Culturas de vigilância ativa (ASC)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Precauções de contato (PC)	Moderada	Condicional	Implementar PC para todos os contatos com pacientes colonizados, em todos os ambientes hospitalares, de modo a reduzir o risco de contaminação. Os profissionais de saúde que cuidam de pacientes colonizados ou infectados com <i>K. pneumoniae</i> MDR devem usar luvas e jalecos antes de entrar no quarto e devem removê-los imediatamente após o atendimento e, em seguida, realizar HM. Deve haver auditoria de aderência às PC para garantir que as intervenções estejam sendo realizadas corretamente, a fim de aumentar as chances de sucesso. Não há evidências disponíveis para fornecer recomendações a favor ou contra a implementação de precauções de gotícula para entrar no quarto de pacientes em PC.
Código de alerta (previamente positivo) e PC preventivas	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Pacientes da coorte	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Profissionais da coorte	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Sala de isolamento	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Educação	Moderada	Condicional	Realizar programas educacionais para garantir que os profissionais de saúde entendam por que a <i>S. maltophilia</i> é importante epidemiologicamente, por que a prevenção da disseminação é crítica para o controle e que medidas para prevenir a disseminação mostraram ser eficazes. Certificar-se de reuniões multidisciplinares regulares para implementar intervenções, rever auditoria de aderência, relatar dados locais e dar feedback aos profissionais de saúde e outros relevantes.
Limpeza ambiental (LA)	Moderada	Condicional	Monitorar a execução da limpeza para garantir LA consistente. Desocupar unidades para limpeza intensiva. Revisar o uso de agentes desinfetantes, métodos e meticulosidade de limpeza, diluições e tempo de contato dos procedimentos de limpeza do hospital. Implementar procedimentos de LA com auditoria e feedback para reduzir a transmissão de <i>S. maltophilia</i> . Especificar em protocolos quais itens devem ser desinfetados, que desinfetante usar e, quantas vezes, os itens precisam ser desinfetados. Dedicar o uso de equipamentos de assistência ao paciente não-crítico a um único paciente ou grupo de pacientes infectados ou colonizados com <i>K. pneumoniae</i> -MDR. Protocolos específicos para desinfecção de endoscópios e equipamento respiratório devem ser implementados localmente. Considerar o fechamento da ala ou unidade para novas admissões, a fim de também facilitar a limpeza até que haja provas do controle de transmissão.
Triagem ambiental	Moderada	Condicional	Realizar amostragem ambiental das superfícies (colchões, camas, mesas de cabeceira, mesas, cadeiras, poltronas, lavatórios, peitoris) que tenham estado em contato com pacientes colonizados ou infectados por <i>S. maltophilia</i> .
Gestão antimicrobiana (GA)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Triagem dos profissionais da saúde (PAS)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Gluconato de clorexidina no banho do paciente	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção.
Infraestrutura de prevenção e controle de Infecção (PCI)	ND		Não há nenhuma evidência disponível para fornecer recomendações a favor ou contra a intervenção. Entretanto, os autores sugerem dar apoio administrativo, inclusive recursos econômicos e humanos para prevenir e controlar a transmissão de epidemia de <i>S. maltophilia</i> .

PAS = profissional da área da saúde; MDR=multidroga resistente; ND = não disponível

Abordagens em caso de falha de controle da transmissão

Se o controle da transmissão não for alcançado, mesmo quando as medidas recomendadas foram seguidas, o fechamento da ala deve ser considerado e investigações epidemiológicas adicionais

devem ser realizadas, incluindo busca de reservatórios ambientais incomuns que tenham associações epidemiológicas com os casos ou possam estar utilizando mecanismos de transmissão atípicos.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar sua gratidão ao Comitê de Diretrizes da Sociedade de Epidemiologia Hospitalar da América (SHEA) por seus comentários inteligentes e críticas construtivas sobre as Diretrizes. O painel de especialistas deseja

expressar a sua gratidão ao Prof. Yehuda Carmeli, do Tel Aviv Medical Center, em Israel, por seus conselhos úteis e ao Dr. Nico Mutters por sua ajuda atenta na edição do manuscrito.

Declaração de Transparência

ET recebeu apoio financeiro para atividades de pesquisa do Departamento Italiano de Cultura, Universidade e Pesquisa, Università Cattolica, Roma, Itália, do German Center for Infectious Research (DZIF), Durata, Waters, Novartis, Pfizer e o European Commission under the Life Science Health Priority of the 7th Framework Program. BC recebeu apoio financeiro para atividades de pesquisa do Departamento Inglês de Saúde, Sociedade de Infecção em Cuidados da Saúde, European Centre for Disease Control, Ecolab, Care Fusion, Sanofi Pasteur e Novartis e European Commission under the Life Science Health Priority of the 7th Framework Program. SD recebeu honorários por palestras da Pfizer e financiamento de conferências de Janssen-Cilag, Novartis; MF recebeu honorários por palestras da Pfizer, Novartis, MSD, e Astellas Pharma. AP recebeu apoio financeiro para atividades de

pesquisa do European Commission under the Life Science Health Priority of the 7th Framework Program, Becton & Dickinson, Pfizer e honorários por palestras da Janssen and Pfizer. NP recebeu honorários por palestras da Novartis, MSD, Carefusion, Johnson & Johnson, Pfizer, e como membro da diretoria científica para Pfizer, MSD, Carefusion. JRB recebeu apoio financeiro para atividades de pesquisa do Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), Instituto de Salud Carlos III co-financiada pelo European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" ERDF, Spanish Network for the Research in Infectious Diseases, Consejería de Innovación, Junta de Andalucía, e Novartis. JRB foi consultor para a Sanofi Pasteur, Roche, Merck and Astellas, Pfizer, and Merck. MAC, GDA, UF, GK, NS, MV, DSY declaram que inexistem não conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1-14.
2. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 60-67.
3. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8
4. Ofner-Agostini M, Varia M, Johnston L, et al. Infection control and antimicrobial restriction practices for antimicrobial-resistant organisms in Canadian tertiary care hospitals. *Am J Infect Control*. 2007 Nov; 35:563-8.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35 (10 suppl. 2):S165-193.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:256-60.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, 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*. 2012; 18:268-81.
8. Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 282-8
9. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: Expec. *J Infect Dis*. 2000; 181: 1753-1754.
10. Scott E, Bloomfield SF. The survival and transfer of microbial contamination via cloths, hands and utensils. *J Appl Bacteriol*. 1990; 68: 271-278.
11. Karisik E, Ellington MJ, Pike R, Warren RE, Livermore DM, Woodford N. Molecular characterization of plasmids encoding CTX-M-15 beta-lactamases from *Escherichia coli* strains in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 665-668.
12. Johnson JR, Menard M, Johnston B, Kuskowski MA, Nichol K, Zhanel GG. Epidemic clonal groups of *Escherichia coli* as a cause of antimicrobial-resistant urinary tract infections in Canada, 2002 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2733-2739.
13. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 286-294.
14. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 273-281.
15. Blanco J, Mora A, Mamani R, et al. National survey of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections reveals the spread of drug-resistant clonal groups O25B:H4-B2-ST131, O15:H1-D-ST393 and CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2011-2021.
16. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:925-934.
17. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:37-45.
18. McMullan R, Loughrey AC, McCalmont M, Rooney PJ. Clinico-epidemiological features of infections caused by CTX-M type extended spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* in hospitalised patients. *J Infect*. 2007; 54: 46-52.
19. Dubois V, De Barbeyrac B, Rogues AM, et al. CTX-M-producing *Escherichia coli* in a maternity ward: a likely community importation and evidence of mother-to-neonate transmission. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1368-1371.
20. Hammerum AM, Heuer OE. Human health hazards from antimicrobial-resistant *Escherichia coli* of animal origin. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 916-921.
21. Kenny JF, Medearis DN, Klein SW, Drachman RH, Gibson LE. An outbreak of urinary tract infections and septicemia due to *Escherichia coli* in male infants. *J Pediatr*. 1966;68: 530-541.
22. Sweet AY, Wolinsky E. An outbreak of urinary tract and other infections due to *E. coli*. *Pediatrics*. 1964; 33: 865-871.
23. Tullus K, Horlin K, Svenson SB, Kallenius G. Epidemic outbreaks of acute pyelonephritis caused by nosocomial spread of p fimbriated *Escherichia coli* in children. *J Infect Dis*. 1984; 150: 728-736.
24. Paterson DL, Singh N, Rihs JD, Squier C, Rihs BL, Muder RR. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 126-128.
25. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control*. 2007; 35: 97-101.
26. Adler A, Gniadkowski M, Baraniak A, et al. Transmission dynamics of ESBL-producing *Escherichia coli* clones in rehabilitation wards at a tertiary care centre. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: E497-505.
27. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Strandén A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 1505-1511.
28. Hilty M, Betsch BY, Bogli-Stuber K, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 967-975.
29. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11:589-603.
30. Rodriguez-Bano J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum betalactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6: 671-683.
31. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1347-1350.
32. Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J*. 1977; 2: 1315-1317.
33. Riser E, Noone P, Howard FM. Epidemiological study of *Klebsiella* infection in the special care baby unit of a London hospital. *J Clin Pathol*. 1980; 33: 400-407.
34. Mayhall CG, Lamb VA, Bitar CM, et al. Nosocomial *Klebsiella* infection in a neonatal unit: identification of risk factors for gastrointestinal colonization. *Infect Control*. 1980;1: 239-246.
35. Coovadia YM, Johnson AP, Bhana RH, Hutchinson GR, George RC, Hafferjee IE. Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal nursery: the importance of maintenance of infection control policies and procedures in the prevention of outbreaks. *J Hosp Infect*. 1992; 22: 197-205.
36. Gorman LJ, Sanai L, Notman AW, Grant IS, Masterton RG. Cross infection in an intensive care unit by *Klebsiella pneumoniae* from ventilator condensate. *J Hosp Infect*. 1993; 23: 27-34.
37. Su LH, Leu HS, Chiu YP, et al. Molecular investigation of two clusters of hospital-acquired bacteraemia caused by multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* using pulsed-field gel electrophoresis and in frequent restriction site pcr. *Infection control group*. *J Hosp Infect*. 2000; 46: 110-117.
38. Gastmeier P, Groneberg K, Weist K, Ruden H. A cluster of nosocomial

- Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a neonatal intensive care department: identification of transmission and intervention. *Am J Infect Control*. 2003; 31: 424-430.
39. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 210-215.
40. Waters V, Larson E, Wu F, et al. Molecular epidemiology of Gram-negative bacilli from infected neonates and health care workers' hands in neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1682-1687.
41. Cassettari VC, Silveira IR, Balsamo AC, Franco F. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 313-316.
42. Krishna BV, Patil AB, Chandrasekhar MR. Extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2007;74: 627-630.
43. Iregbu KC, Anwaal U. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 2007; 36: 225-228.
44. Dashti AA, Jadaon MM, Gomaa HH, Noronha B, Udo EE. Transmission of a *Klebsiella pneumoniae* clone harbouring genes for CTX-M-15-like and SHV-112 enzymes in a neonatal intensive care unit of a Kuwaiti hospital. *J Med Microbiol*. 2010; 59: 687-692.
45. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J Hosp Infect*. 2001; 49: 183-192.
46. Bagattini M, Crivaro V, Di Popolo A, et al. Molecular epidemiology of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 979-982.
47. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV-1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 743-749.
48. Lowe C, Willey B, O'Shaughnessy A, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* infections associated with contaminated handwashing sinks. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18: 1242-1247.
49. Weist K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 127-132.
50. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect*. 2007; 65: 15-23.
51. Stamm WE, Kolff CA, Dones EM, et al. A nursery outbreak caused by *Serratia marcescens*-scalp-vein needles as a portal of entry. *J Pediatr*. 1976; 89: 96-99.
52. Schaberg DR, Alford RH, Anderson R, Farmer JJ 3rd, Melly MA, Schaffner W. An outbreak of nosocomial infection due to multiply resistant *Serratia marcescens*: evidence of interhospital spread. *J Infect Dis*. 1976; 134: 181-188.
53. Anagnostakis D, Fitsialos J, Koutsia C, Messaritakis J, Matsaniotis N. A nursery outbreak of *Serratia marcescens* infection. Evidence of a single source of contamination. *Am J Dis Child*. 1981; 135: 413-414.
54. Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA Jr. *Serratia marcescens* nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med*. 1981; 70: 659-663.
55. Christensen GD, Korones SB, Reed L, Bulley R, McLaughlin B, Bisno AL. Epidemic *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: importance of the gastrointestinal tract as a reservoir. *Infect Control*. 1982; 3: 127-133.
56. Wilhelm I, Bernaldo de Quiros JC, Romero-Vivas J, Duarte J, Rojo E, Bouza E. Epidemic outbreak of *Serratia marcescens* infection in a cardiac surgery unit. *J Clin Microbiol*. 1987; 25: 1298-1300.
57. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobben D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect*. 1997; 36: 95-103.
58. Villari P, Crispino M, Salvadori A, Scarcella A. Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 630-634.
59. Milisavljevic V, Wu F, Larson E, et al. Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* outbreaks in two neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:719-721.
60. de Vries JJ, Baas WH, van der Ploeg K, Heesink A, Degener JE, Arends JP. Outbreak of *Serratia marcescens* colonization and infection traced to a healthcare worker with long-term carriage on the hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 1153-1158.
61. Ivanova D, Markovska R, Hadjieva N, Schneider I, Mitov I, Bauernfeind A. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* outbreak in a Bulgarian hospital. *J Hosp Infect*. 2008; 70: 60-65.
62. Bayramoglu G, Buruk K, Dinc U, Mutlu M, Yilmaz G, Aslan Y. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011; 44: 111-115.
63. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 598-603.
64. Yu WL, Cheng HS, Lin HC, Peng CT, Tsai CH. Outbreak investigation of nosocomial *Enterobacter cloacae* bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 293-298.
65. Robins-Browne RM, Rowe B, Ramsaroop R, et al. A hospital outbreak of multiresistant *Salmonella typhimurium* belonging to phage type 193. *J Infect Dis*. 1983; 147: 210-216.
66. Lamb VA, Mayhall CG, Spadora AC, Markowitz SM, Farmer JJ, 3rd, Dalton HP. Outbreak of *Salmonella typhimurium* gastroenteritis due to an imported strain resistant to ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole in a nursery. *J Clin Microbiol*. 1984; 20: 1076-1079.
67. Revathi G, Shannon KP, Stapleton PD, Jain BK, French GL. An outbreak of extended spectrum, beta-lactamase-producing *Salmonella senftenberg* in a burns ward. *J Hosp Infect*. 1998; 40: 295-302.
68. Bouallegue-Godet O, Ben Salem Y, Fabre L, et al. Nosocomial outbreak caused by *Salmonella enterica* serotype livingstone producing CTX-M-27 extended-spectrum beta-lactamase in a neonatal unit in Sousse, Tunisia. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 1037-1044.
69. Pena C, Suarez C, Tubau F, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* producing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a Spanish hospital: clinical and epidemiological implications. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 1026-1029.
70. Crivaro V, Di Popolo A, Caprio A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and infection control measures. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 70.
71. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis*. 1993; 16: 372-376.
72. Foca M, Jakob K, Whittier S, et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med*. 2000; 343: 695-700.
73. Bertrand X, Bailly P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D. Large outbreak in a surgical intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: E9-E14.
74. Nogueiras M, Marinsalta N, Roussell M, Notario R. Importance of hand germ contamination in health-care workers as possible carriers of nosocomial infections. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001; 43: 149-152.
75. Rogues AM, Boulestreau H, Lasheras A, et al. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007; 67: 72-78.

76. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390-395
77. Tingpej P, Elkins M, Rose B, et al. Clinical profile of adult cystic fibrosis patients with frequent epidemic clones of *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology* 2010; 15: 923-929.
78. Clifton U, Pecham DG. Defining routes of airborne transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 519-529
79. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21: 538-582.
80. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegmán-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 22-29.
81. Rodríguez-Bano J, Garcia L, Ramirez E, et al. Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. *Am J Infect Control*. 2009; 37: 715-722.
82. Fernandez-Cuenca F, Lopez-Cortes LE, Rodríguez-Bano J. The microbiology laboratory's contribution to the surveillance and control of outbreaks caused by nonfermentative Gram-negative bacilli. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (Suppl3): 40-46.
83. VanCouvenerge CJ, Cohen SH, Tang YJ, Gumerlock PH, Silva J, Jr. Genomic fingerprinting of epidemic and endemic strains of *Stenotrophomonas maltophilia* (formerly *Xanthomonas maltophilia*) by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol*. 1995;33: 1289-1291.
84. Garcia de Viedma D, Marin M, Cercenado E, Alonso R, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 816-820.
85. Gulcan H, Kuzucu C, Durmaz R. Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* crossinfection: three cases in newborns. *Am J Infect Control*. 2004; 32: 365-368.
86. Agodi A, Barchitta M, Giannino V, et al. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients: identification of a cluster of epidemic lineages. *J Hosp Infect*. 2002; 50: 188-195.
87. Speert DP, Henry D, Vandamme P, Corey M, Mahenthalingam E. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(2): 181-7.
88. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthalingam E, et al. An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 419-422.
89. Love GJ, Gezonhthompson DJ, Rogers KD, Hatch TF. Relation of intensity of staphylococcal infection in newborn infants to contamination of nurses' hands and surrounding environment. *Pediatrics*. 1963; 32: 956-965.
90. Guenther SH, Hendley JO, Wenzel RP. Gram-negative bacilli as non-transient flora on the hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol*. 1987; 25: 488-490.
91. Casewell MW, Desai N. Survival of multiply-resistant *Klebsiella aerogenes* and other Gram-negative bacilli on finger-tips. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 350-360.
92. Sanderson PJ, Weissler S. Recovery of coliforms from the hands of nurses and patients: activities leading to contamination. *J Hosp Infect*. 1992; 21: 85-93.
93. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, et al. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 716-721.
94. Toltzis P. Colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacilli in the neonatal intensive care unit. *Minerva Pediatr*. 2003; 55: 385-393.
95. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature reviews Microbiology*. 2011; 9: 244-253.
96. Davis CP. Normal flora. In: Baron S, ed. *Medical microbiology*. 4th Edition edn. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch 1996.
97. Retailiau HF, Hightower AW, Dixon RE, Allen JR. *Acinetobacter calcoaceticus*: a nosocomial pathogen with an unusual seasonal pattern. *J Infect Dis*. 1979; 139: 371-375.
98. Larson EL, McGinley KJ, Foglia AR, Talbot GH, Leyden JJ. Composition and antimicrobial resistance of skin flora in hospitalized and healthy adults. *J Clin Microbiol*. 1986; 23: 604-608.
99. Hamamci N, Dursun E, Akbas E, Aktepe OC, Cakc A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 1998; 36:617-620.
100. Fawcett C, Chawla JC, Quoraishi A, Stickler DJ. A study of the skin flora of spinal cord injured patients. *J Hosp Infect*. 1986; 8: 149-158.
101. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of acinetobacter species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 2819-2825.
102. Adams BG, Marrie TJ. Hand carriage of aerobic Gram-negative rods by health care personnel. *J Hygiene*. 1982; 89: 23-31.
103. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 821-826.
104. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J pediatrics*. 1978; 93: 288-293.
105. Musa EK, Desai N, Casewell MW. The survival of *Acinetobacter calcoaceticus* inoculated on fingertips and on formica. *J Hosp Infect*. 1990; 15: 219-227.
106. Fagernes M, Lingaas E. Factors interfering with the microflora on hands: a regression analysis of samples from 465 healthcare workers. *J Adv Nurs*. 2011; 67: 297-307.
107. McNeil SA, Foster CL, Hedderwick SA, Kauffman CA. Effect of hand cleansing with antimicrobial soap or alcohol-based gel on microbial colonization of artificial fingernails worn by health care workers. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 367-72
108. Gordin FM, Schultz ME, Huber R, Zubairi S, Stock F, Kariyil J. A cluster of hemodialysis-related bacteremia linked to artificial fingernails. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 743-4
109. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, et al. A prolonged outbreak of *P. aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 80-5.
110. Paul R, Das NK, Dutta R, Bandyopadhyay R, Banerjee AK. Bacterial contamination of the hands of doctors: a study in the medicine and dermatology wards. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:307-13
111. Cardoso CL, Pereira HH, Zequim JC, Guilhermetti M. Effectiveness of hand-cleansing agents for removing *Acinetobacter baumannii* strain from contaminated hands. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 327-331.
112. Grundmann H, Hahn A, Ehrenstein B, Geiger K, Just H, Daschner FD. Detection of cross-transmission of multiresistant Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus* in adult intensive care units by routine typing of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 1999; 5: 355-363.
113. Chetchotisakd P, Phelps CL, Hartstein AI. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 929-937.
114. Lingaas E, Fagernes M. Development of a method to measure bacterial transfer from hands. *J Hosp Infect*. 2009; 72: 43-49.
115. Wiener-Well Y, Galuty M, Rudensky B, Schlesinger Y, Attias D, Yinon AM. Nursing and physician attire as possible source of nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39: 555-559.
116. Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect*. 2001; 48: 238-241.
117. Wilson JA, Loveday HP, Hoffman PN, Pratt RJ. Uniform: an evidence review of the microbiological significance of uniforms and uniform policy in the prevention and control of healthcare-associated infections. Report to the department of health (England). *J Hosp Infect*. 2007; 66: 301-307.
118. Babb JR, Davies JG, Ayliffe GA. Contamination of protective clothing and nurses' uniforms in an isolation ward. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 149-157.

119. Wong D, Nye K, Hollis P. Microbial flora on doctors' white coats. *BMJ*. 1991; 303: 1602-1604.
120. Speers R, Jr., Shooter RA, Gaya H, Patel N. Contamination of nurses' uniforms with *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 1969; 2: 233-235.
121. Ransjo U. Attempts to control clothes-borne infection in a burn unit, 3. An open-roofed plastic isolator or plastic aprons to prevent contact transfer of bacteria. *J Hyg (Lond)*. 1979; 82: 385-395.
122. Kotsanas D, Scott C, Gillespie EE, Korman TM, Stuart RL. What's hanging around your neck? Pathogenic bacteria on identity badges and lanyards. *Med J Aus*. 2008; 188:5-8.
123. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. *J Hosp Infect*. 2007; 67: 374-80.
124. Monterrubio-Villar J, González-Velasco C, Valdezate-Ramos S, Córdoba-López A, Villalón-Panzano P, Saéz-Nieto JA. Outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a polyvalent intensive care unit: clinical, epidemiological analysis and PFGE-printing evolution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 1281-4.
125. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 261-7.
126. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1268-1274.
127. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant Gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German society for hygiene and microbiology. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109:39-45.
128. Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (hrmo). *Infection*. 2005; 33:309-313.
129. Gbaguidi-Haore H, Legast S, Thouverez M, Bertrand X, Talon D. Ecological study of the effectiveness of isolation precautions in the management of hospitalized patients colonized or infected with *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 1118-1123.
130. Mastoraki A, Douka E, Kriaras I, Stravopodis G, Saroglou G, Geroulanos S. Preventing strategy of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 1086-1090.
131. Kochar S, Sheard T, Sharma R, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30: 447-452.
132. Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, et al. Epidemiology of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period. *Intern J Hyg Environ Hhealth*. 2008; 211: 251-257.
133. Ling ML, Ang A, Wee M, Wang GC. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* originating from an intensive care unit. *Infect Control Hospital Epidemiol*. 2001; 22: 48-49.
134. La Forgia C, Franke J, Hacek DM, Thomson RB, Jr., Robicsek A, Peterson LR. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 259-263.
135. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1201-1208.
136. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, et al. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 517-524.
137. Lucet JC, Decrè D, Fichelle A, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a university hospital. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 1411-1418.
138. Harris AD, Nemoy L, Johnson JA, et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant *Enterococcus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 105-108.
139. Maragakis LL, Tucker MG, Miller RG, Carroll KC, Perl TM. Incidence and prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter* using targeted active surveillance cultures. *JAMA*. 2008; 299: 2513-2514.
140. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York city: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1430-1435.
141. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 620-626.
142. Corbella X, Pujol M, Ayats J, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 329-334.
143. Troche G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 161-165.
144. Barbolla RE, Centron D, Maimone S, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* spread in an adult intensive care unit under an endemic setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36: 444-452.
145. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 102-111.
146. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis*. 2006; 43 Suppl 2: S57-61.
147. Enoch DA, Summers C, Brown NM, et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. *J Hosp Infect*. 2008; 70: 109-118.
148. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. A multifaceted intervention to reduce multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 760-767.
149. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, et al. Natural history of colonization with Gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Inf Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 330-337.
150. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2007; 45:1551-1555.
151. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30: 1473-1481.
152. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control*. 2010; 38: S25-33.
153. Corbella X, Pujol M, Argerich MJ, et al. Environmental sampling of *Acinetobacter baumannii*: moistened swabs versus moistened sterile gauze pads. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 458-460.
154. Dancer SJ. Mopping up hospital infection. *J Hosp Infect*. 1999; 43: 85-100.
155. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 130.
156. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004; 56: 106-110.
157. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 1394-1397.
158. Wagenvoort JH, Sluijsmans W, Penders RJ. Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *J Hosp Infect*. 2000; 45: 231-234.

159. Sanderson PJ, Rawal P. Contamination of the environment of spinal cord injured patients by organisms causing urinary-tract infection. *J Hosp Infect.* 1987; 10: 173-178.
160. Sanderson PJ, Alshafi KM. Environmental contamination by organisms causing urinary tract infection. *J Hosp Infect.* 1995; 29: 301-303.
161. Lemmen SW, Hafner H, Zollmann D, Stanzel S, Lutticken R. Distribution of multiresistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment. *J Hosp Infect.* 2004; 56: 191-197.
162. Getchell-White SI, Donowitz LG, Groschel DH. The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989; 10: 402-407.
163. Joynson DH. Bowls and bacteria. *J Hyg (Lond).* 1978; 80: 423-425.
164. Dancer SJ, Coyne M, Robertson C, Thomson A, Guleri A, Alcock S. Antibiotic use is associated with resistance of environmental organisms in a teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2006; 62: 200-206.
165. Mitchell BG, Wilson F, McGregor A, Dancer SJ. Methods to evaluate environmental cleanliness in healthcare facilities. *Healthcare Infection* 2013; 18: 23-30
166. Hota S, Hirji Z, Stockton K, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 25-33.
167. Doring G, Ulrich M, Muller W, et al. Generation of *Pseudomonas aeruginosa* aerosols during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel, and its prevention by use of a new heating device. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1991; 191: 494-505.
168. Weber DJ, Rutala WA, Blanchet CN, Jordan M, Gergen MF. Faucet aerators: a source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Am J Infect Control.* 1999;27: 59-63.
169. Panagea S, Winstanley C, Walshaw MJ, Ledson MJ, Hart CA. Environmental contamination with an epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a liverpool cystic fibrosis centre, and study of its survival on dry surfaces. *J Hosp Infect.* 2005; 59: 102-107.
170. Doring G, Jansen S, Noll H, et al. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol.* 1996; 21:90-100.
171. Hobson RP, MacKenzie FM, Gould IM. An outbreak of multiply-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Grampian region of Scotland. *J Hosp Infect.* 1996; 33: 249-262.
172. Lucero CA, Cohen AL, Trevino I, et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* complex among ventilated pediatric patients linked to hospital sinks. *Am J Infect Control.* 2011;39: 775-778.
173. Cross DF, Benchimol A, Dimond EG. The faucet aerator - a source of *Pseudomonas* infection. *N Engl J Med.* 1966; 274: 1430-1431.
174. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987; 41: 435-464.
175. Yang D, Zhang Z. Biofilm-forming *Klebsiella pneumoniae* strains have greater likelihood of producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Hosp Infect.* 2008; 68:369-371.
176. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 597-610.
177. McAllister TA, Lucas CE, Mocan H, et al. *Serratia marcescens* outbreak in a paediatric oncology unit traced to contaminated chlorhexidine. *Scott Med J.* 1989; 34: 525-528.
178. Wishart MM, Riley TV. Infection with *Pseudomonas maltophilia* hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust.* 1976; 2: 710-712.
179. Werry C, Lawrence JM, Sanderson PJ. Contamination of detergent cleaning solutions during hospital cleaning. *J Hosp Infect.* 1988; 11: 44-49.
180. Medcraft JW, Hawkins JM, Fletcher BN, Dadswell JV. Potential hazard from spray cleaning of floors in hospital wards. *J Hosp Infect.* 1987; 9: 151-157.
181. Engelhart S, Krizek L, Glasmacher A, Fischnaller E, Marklein G, Exner M. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit associated with contaminated surface cleaning equipment. *J Hosp Infect.* 2002; 52: 93-98.
182. Forder AA. Buckets and mops in operating-theatres. *Lancet.* 1973; 1: 1325.
183. Tankovic J, Legrand P, De Gatinés G, Chemineau V, Brun-Buisson C, Duval J. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 2677-2681.
184. Scerpella EG, Wanger AR, Armitige L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995; 16:92-97.
185. Valencia R, Arroyo LA, Conde M, et al. Nosocomial outbreak of infection with pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 257-263.
186. Neely AN, Maley MP, Warden GD. Computer keyboards as reservoirs for *Acinetobacter baumannii* in a burn hospital. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1358-1360.
187. Randrianirina F, Vedy S, Rakotovao D, et al. Role of contaminated aspiration tubes in nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-2 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases. *J Hosp Infect.* 2009; 72: 23-29.
188. Das I, Lambert P, Hill D, Noy M, Bion J, Elliott T. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. *J Hosp Infect.* 2002; 50: 110-114.
189. Virgincar N, Iyer S, Stacey A, et al. *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in a district general hospital in the UK. *J Hosp Infect.* 2011; 78: 293-296.
190. Dancer SJ. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2009; 73: 378-385.
191. Goddard S, Muller MP. The efficacy of infection control interventions in reducing the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the nonoutbreak setting: a systematic review. *Am J Infect Control.* 2011; 39: 599-601.
192. Soulier A, Barbut F, Ollivier JM, Petit JC, Lienhart A. Decreased transmission of *Enterobacteriaceae* with extended-spectrum beta-lactamases in an intensive care unit by nursing reorganization. *J Hosp Infect.* 1995; 31: 89-97.
193. Davies A, Pottage T, Bennett A, Walker J. Gaseous and air decontamination technologies for *Clostridium difficile* in the healthcare environment. *J Hosp Infect.* 2011; 77: 199-203.
194. Mandal J, Kate A, Parija SC. Microbicidal effect of electrolysed detergent water. *J Hosp Infect.* 2010; 76: 94-95.
195. Song L, Wu J, Xi C. Biofilms on environmental surfaces: Evaluation of the disinfection efficacy of a novel steam vapor system. *Am J Infect Control.* 2012; 40: 926-930.
196. Otter JA, Yezli S, Schouten MA, van Zanten AR, Houmes-Zielman G, Nohlmans-Paulssen MK. Hydrogen peroxide vapor decontamination of an intensive care unit to remove environmental reservoirs of multidrug-resistant Gram-negative rods during an outbreak. *Am J Infect Control.* 2010; 38: 754-756.
197. harma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 559-563.
198. Maclean M, Macgregor SJ, Anderson JG, et al. Environmental decontamination of a hospital isolation room using high-intensity narrow-spectrum light. *J Hosp Infect.* 2010;76: 247-251.
199. Meunier O, Meistermann C, Schwebel A. Effectiveness and limits of the cleaners steam in hospitals. *Pathol Biol (Paris).* 2009; 57: 252-257.
200. Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis IK, Sgouros K, Samonis G, Karageorgopoulos DE. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2011; 78: 171-177.
201. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in

- hospital rooms. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 197.
202. Memarzadeh F, Olmsted RN, Bartley JM. Applications of ultraviolet germicidal irradiation disinfection in health care facilities: effective adjunct, but not stand-alone technology. *Am J Infect Control.* 2010; 38: S13-24.
203. Sweeney CP, Dancer SJ. Can hospital computers be disinfected using a hand-held UV light source? *J Hosp Infect.* 2009; 72: 92-94.
204. Sattar SA. Promises and pitfalls of recent advances in chemical means of preventing the spread of nosocomial infections by environmental surfaces. *Am J Infect Control.* 2010;38: S34-40.
205. Moore G, Griffith C. A laboratory evaluation of the decontamination properties of microfibre cloths. *J Hosp Infect.* 2006; 64: 379-385.
206. Griffith CJ, Dancer SJ. Hospital cleaning: Problems with steam cleaning and microfibre. *J Hosp Infect.* 2009; 72: 360-361.
207. Bergen LK, Meyer M, Hog M, Rubenhagen B, Andersen LP. Spread of bacteria on surfaces when cleaning with microfibre cloths. *J Hosp Infect.* 2009; 71: 132-137.
208. Page K, Wilson M, Parkin IP. Antimicrobial surfaces and their potential in reducing the role of the inanimate environment in the incidence of hospital-acquired infections. *J Mater Chem.* 2009; 19: 3819-3831.
209. Su W, Wei SS, Hu SQ, Tang JX. Preparation of tio(2)/ag colloids with ultraviolet resistance and antibacterial property using short chain polyethylene glycol. *J Hazard Mater.* 2009; 172: 716-720.
210. Airey P, Verran J. Potential use of copper as a hygienic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning. *J Hosp Infect.* 2007; 67: 271-277.
211. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:26-38
212. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:4264-9.
213. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:1130-7
214. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 2982-7.
215. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4):CD003543
216. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 1284-1290.
217. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gramnegative microorganisms in an intensive care unit in greece. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30: 360-365.
218. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö, Balık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci.* 2011; 4:339-44
219. Hirschman SZ, Meyers BR, Bradbury K, Mehl B, Gendelman S, Kimelblatt B. Use of antimicrobial agents in a university teaching hospital. Evolution of a comprehensive control program. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 2001-2007.
220. McGowan JE, Jr. Minimizing antimicrobial resistance: The key role of the infectious diseases physician. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 939-942.
221. Frank MO, Batteiger BE, Sorensen SJ, et al. Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an antimicrobial-prescribing improvement program. *Clin Perform Qual Health Care.* 1997; 5: 180-188.
222. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1040-1048.
223. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001; 29:1101-1108.
224. Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE, Jr. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21: S4-8.
225. McGowan JE, Jr. Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: S36-43.
226. John JF, Jr., Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: S22-31.
227. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002; 23: 497-501.
228. Molstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish strategic programme for the rational use of antimicrobial agents and surveillance of resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis.* 1999; 31: 191-195.
229. Leibovici L, Gitelman V, Yehezkeili Y, et al. Improving empirical antibiotic treatment: Prospective, nonintervention testing of a decision support system. *J Intern Med.* 1997;242: 395-400.
230. Watkins C, Harvey I, Langley C, Gray S, Faulkner A. General practitioners' use of guidelines in the consultation and their attitudes to them. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 11-15.
231. Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gramnegative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1062-1069.
232. McGowan JE, Jr., Tenover FC. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11: 297-311.
233. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control.* 2012.
234. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet.* 2000; 355: 973-978.
235. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 353-358.
236. Slain D, Sarwari AR, Petros KO, et al. Impact of a multimodal antimicrobial stewardship program on *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility and antimicrobial use in the intensive care unit setting. *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011: 416426.
237. Lautenbach E, Metlay JP, Weiner MG, et al. Gastrointestinal tract colonization with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in hospitalized patients: changes over time in risk factors for resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 18-24.
238. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 14: 21-31.
239. White AC, Jr., Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 230-239.
240. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the cleveland department of veterans affairs medical center. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 118-124.
241. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin

- use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998; 280: 1233-1237.
242. Burke JP. Antibiotic resistance--squeezing the balloon? *JAMA*. 1998; 280: 1270-1271.
243. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple Gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 499-503.
244. Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW, Weinstein RA. Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit: the effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant Enterococci. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 306-312.
245. Evans HL, Delliti TH, Chan J, Nathens AB, Maier RV, Cuschieri J. Effect of chlorhexidine whole-body bathing on hospital-acquired infections among trauma patients. *Arch Surg* 2010;145:240-246
246. Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al. Successful control of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 341-347.
247. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):439-48
248. Endimiani A, Depasquale JM, Forero S, et al. Emergence of BLAKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* in a long-term acute care hospital: a new challenge to our healthcare system. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 1102-1110.
249. Trick WE, Weinstein RA, DeMarais PL, et al. Comparison of routine glove use and contact-isolation precautions to prevent transmission of multidrug-resistant bacteria in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 2003-2009.
250. Ahmed J, Brutus A, D'Amato RF, Glatt AE. *Acinetobacter calcoaceticus anitratus* outbreak in the intensive care unit traced to a peak flow meter. *Am J Infect Control*. 1994; 22:319-21.
251. Alfieri N, Ramotar K, Armstrong P, Spornitz ME, Ross G, Winnick J, Cook DR. bTwo consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*) in an intensive-care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 553-6.
252. Alsterlund R, Carlsson B, Gezelius L, Haeggman S, Olsson-Liljequist B. Multiresistant CTX-M-15 ESBL-producing *Escherichia coli* in southern Sweden: Description of an outbreak. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41:410-5.
253. Bert F, Maubec E, Bruneau B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect*. 1998;39(1):53-62.
254. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23:254-60.
255. Borgmann S, Wolz C, Gröbner S, et al. Metallo-beta-lactamase expressing multiresistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. *J Hosp Infect*. 2004; 57:308-15.
256. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial *Burkholderia cepacia* infection and colonization associated with intrinsically contaminated mouthwash-Arizona, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998; 47:926-8.
257. Choi WS, Kim SH, Jeon EG, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci*. 2010; 25: 999-1004.
258. Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, Bardenstein R, Zimhony O. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: from theory to practice. *Am J Infect Control*. 2011; 39:671-7.
259. Cohen MJ, Block C, Levin PD, et al. Institutional control measures to curtail the epidemic spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32:673-8.
260. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, Zvonar R, Roth V. Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect*. 2007;65:354-60.
261. Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 4086-95.
262. Cortes JA, Cuervo SI, Urdaneta AM, et al. Identifying and controlling a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a Latin-American cancer centre and its associated risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(2):99-103.
263. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2004;42(11):5094-101.
264. Crowe M, Towner KJ, Humphreys H. Clinical and epidemiological features of an outbreak of *Acinetobacter* infection in an intensive therapy unit. *J Med Microbiol*. 1995;43:55-62.
265. D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 588-91.
266. Doidge M, Allworth AM, Woods M, et al. Control of an outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Australia after introduction of environmental cleaning with a commercial oxidizing disinfectant. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31: 418-20.
267. Eveillard M, Eb F, Tramier B, Schmit JL, et al. Evaluation of the contribution of isolation precautions in prevention and control of multi-resistant bacteria in a teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2001; 47: 116-24.
268. Fierobe L, Lucet JC, Decré D, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 35-40.
269. Fukigai S, Alba J, Kimura S, et al. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29: 306-10.
270. Go ES, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*. 1994; 344: 1329-32.
271. Gregory CJ, Llata E, Stine N, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 476-84.
272. Hamill RJ, Houston ED, Georghiu PR, et al. An outbreak of *Burkholderia* (formerly *Pseudomonas*) *cepacia* respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 762-6.
273. Heo ST, Kim SJ, Jeong YG, Bae IG, Jin JS, Lee JC. Hospital outbreak of *Burkholderia stabilis* bacteraemia related to contaminated chlorhexidine in haematological malignancy patients with indwelling catheters. *J Hosp Infect*. 2008; 70: 241-5.
274. Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, Franklin C, Harrington G, Spelman D. Large outbreak of infection and colonization with Gram-negative pathogens carrying the metallo- beta -lactamase gene blaIMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 98-101.
275. Jamal W, Salama M, Dehrab N, Al Hashem G, Shahin M, Rotimi VO. Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2009; 72: 234-42.
276. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, et al. Extended measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003-2004. *Euro Surveill*. 2010; 15.

277. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 416-21.
278. Knowles S, Herra C, Devitt E, et al. An outbreak of multiply resistant *Serratia marcescens*: the importance of persistent carriage. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:873-7.
279. Koeleman JG, Parlevliet GA, Dijkshoorn L, Savelkoul PH, Vandembroucke-Grauls CM. Nosocomial outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. *J Hosp Infect.* 1997; 37:113-23.
280. Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *J Med Microbiol.* 2009; 58: 1499-507.
281. Kohlenberg A, Weitzel-Kage D, van der Linden P, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2010; 74: 350-7.
282. Langer AJ, Lafaro P, Genese CA, McDonough P, Nahass R, Robertson C. Using active microbiologic surveillance and enhanced infection control measures to control an outbreak of health care-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections - New Jersey, 2007. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 73-5.
283. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25: 832-7.
284. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, et al. Limiting the emergence of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 279-86.
285. Longo B, Pantosti A, Luzzi I, et al. Molecular findings and antibiotic-resistance in an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Ann Ist Super Sanita.* 2007; 43: 83-8.
286. Mann T, Ben-David D, Zlotkin A, et al. An outbreak of *Burkholderia cenocepacia* bacteremia in immunocompromised oncology patients. *Infection.* 2010; 38: 187-94.
287. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 204-9.
288. Martínez JA, Nicolás JM, Marco F, et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med.* 2006; 34: 329-36.
289. Munoz-Price LS, De La Cuesta C, Adams S, et al. Successful eradication of a monoclonal strain of *Klebsiella pneumoniae* during a *K. pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* outbreak in a surgical intensive care unit in Miami, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 1074-7.
290. Mutton KJ, Brady LM, Harkness JL. *Serratia* cross-infection in an intensive therapy unit. *J Hosp Infect.* 1981; 2: 85-91.
291. Naas T, Levy M, Hirschauer C, Marchandin H, Nordmann P. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 4826-9.
292. Nagao M, Inuma Y, Igawa J, et al. Control of an outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a haemato-oncology unit. *J Hosp Infect.* 2011; 79: 49-53.
293. Orsi GB, Franchi C, Giordano A, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Chemother.* 2008; 20: 219-24.
294. Paauw A, Verhoef J, Fluit AC, et al. Failure to control an outbreak of *qnrA1*-positive multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* infection despite adequate implementation of recommended infection control measures. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1420-5.
295. Peña C, Dominguez MA, Pujol M, Verdaguier R, Gudiol F, Ariza J. An outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a urology ward. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9: 938-43.
296. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(1):53-8.
297. Pires dos Santos R, Jacoby T, Pires Machado D, et al. Hand hygiene, and not ertapenem use, contributed to reduction of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* rates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32: 584-90.
298. Podnos YD, Cinat ME, Wilson SE, Cooke J, Gornick W, Thrupp LD. Eradication of multi-drug resistant *Acinetobacter* from an intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt).* 2001; 2: 297-301.
299. Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29:1015-24.
300. Ramsey AH, Skonieczny P, Coolidge DT, Kurzynski TA, Proctor ME, Davis JP. *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with exposure to a respiratory therapist. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22: 423-6.
301. Ransjö U, Lytsy B, Melhus A, et al. Hospital outbreak control requires joint efforts from hospital management, microbiology and infection control. *J Hosp Infect.* 2010; 76:26-31.
302. Reboli AC, Koshinski R, Arias K, Marks-Austin K, Stieritz D, Stull TL. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17: 741-3.
303. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J Infect Dis.* 1994; 170: 377-83.
304. Richet H, Escande MC, Marie JP, Zittoun R, Lagrange PH. Epidemic *Pseudomonas aeruginosa* serotype O16 bacteremia in hematology-oncology patients. *J Clin Microbiol.* 1989; 27(9):1992-6.
305. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 848-55.
306. Souweine B, Traore O, Aublet-Cuvelier B, et al. Role of infection control measures in limiting morbidity associated with multi-resistant organisms in critically ill patients. *J Hosp Infect.* 2000; 45: 107-16.
307. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, Demarais P, Hayden MK, Weinstein RA. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 42-9.
308. van 't Veen A, van der Zee A, Nelson J, Speelberg B, Kluytmans JA, Buiting AG. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 4961-7.
309. Wang SH, Sheng WH, Chang YY, et al. Healthcare-associated outbreak due to pandrug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2003; 53: 97-102.
310. Wen Z, Wei X, Xiao Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria. *Microbes Infect.* 2010; 12: 710-5.
311. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 563-70.
312. Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 1247-54.
313. Ohana S, Denys P, Guillemot D, et al. Control of an ACC-1-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a physical medicine and rehabilitation unit. *J Hosp Infect* 2006; 63:34-38.