

Resistência antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções cutâneas

Antimicrobial resistance of bacteria isolated from skin infections

DOI:10.34119/bjhrv6n4-309

Recebimento dos originais: 17/07/2023

Aceitação para publicação: 17/08/2023

Tayane Diniz Batista

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Av. General Carlos Cavalcante, 47-48, Uvaranas, Ponta Grossa – PR,

CEP: 84030-900

E-mail: tyanediniz04@gmail.com

Luis Antonio Esmerino

Doutor em Odontologia, Farmacologia pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas (FOP - UNICAMP)

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)

Endereço: Av. General Carlos Cavalcante, 47-48, Uvaranas, Ponta Grossa – PR,

CEP: 84030-900

E-mail: esmerino@uepg.br

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo identificar bactérias envolvidas nas infecções de pele, bem como sua resistência na presença de antimicrobianos. Observou-se maior prevalência para enterobactérias (60%), bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose (20%), *Staphylococcus* (16%) e *Enterococcus* (4%). A resistência intrínseca foi observada em 19 (76%) das bactérias isoladas, sendo 14 (56%) para bacilos Gram-negativos e 5 (20%) para cocos Gram-positivos. A resistência intrínseca entre os isolados para os antibióticos amoxicilina e ampicilina foi de 56%. Os microrganismos prevalentes foram *Klebsiella pneumoniae* (24%), sendo 8% resistentes aos carbapenêmicos (KPC), *Pseudomonas aeruginosa* (16%) e *Staphylococcus aureus* (16%), todos resistentes à meticilina (MRSA). As infecções de pele e tecidos moles estão entre as afecções mais incidentes causadas por bactérias. Nesse aspecto, é importante conhecer os agentes microbianos envolvidos nas infecções, bem como sua resistência na presença de antimicrobianos.

Palavras-chave: dermatologia, enfermagem, infecção, resistência intrínseca, antibiograma, BrCAST.

ABSTRACT

The aim of the present study was to identify bacteria involved in skin infections and assess their resistance to antimicrobials. A higher prevalence for enterobacteria (60%), non-glucose-fermenting Gram-negative bacilli (20%), *Staphylococcus* (16%), and *Enterococcus* (4%). Intrinsic resistance in 19 (76%) of the isolated bacteria, 14 (56%) of which were Gram-negative bacilli and 5 (20%) Gram-positive cocci. The highest rate of intrinsic resistance among the isolates for the antibiotics amoxicillin and ampicillin (56%). The most isolated microorganisms were *Klebsiella pneumoniae* (24%), with 8% resistant to carbapenems (KPC), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), and *Staphylococcus aureus* (16%), all of which were methicillin-resistant

(MRSA). Skin and soft tissue infections are among the most frequent conditions caused by bacteria. In this regard, it is important to know the microbial agents involved in infections as well as their resistance to antimicrobials.

Keywords: dermatology, nursing, infection, intrinsic resistance, antibiogram, BrCAST.

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo facilmente sujeita a traumas e infecções. As infecções cutâneas podem ser classificadas em: primárias ou secundárias, dependendo da existência ou não de uma porta de entrada anterior à infecção; e em agudas ou crônicas de acordo com a duração da infecção. Geralmente as infecções envolvem uma significativa diversidade de agentes etiológicos ^[1], incluindo bactérias, fungos e vírus ^[2].

Segundo Byrd *et al.* (2018) ^[3] os microrganismos da pele se adaptaram para utilizar os escassos nutrientes disponíveis. Muitos microrganismos cutâneos podem produzir moléculas que inibem a colonização de outros microrganismos ou alteram seu comportamento. A microbiota da pele de um adulto saudável permanece estável no decorrer do tempo, apesar das perturbações ambientais. Em circunstâncias nas quais a barreira é quebrada ou quando o equilíbrio entre microbiota normal e patógenos é perturbado, podem ocorrer doenças de pele ou mesmo doenças sistêmicas.

As infecções de pele e de tecidos moles têm sido relatadas como uma causa substancial de atendimentos ambulatoriais de emergência e de hospitalizações. Além disso, tanto o aumento da prevalência de infecções adquiridas na comunidade quanto o de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), em razão das bactérias multirresistentes, têm sido associados ao crescimento significativo da morbidade, da mortalidade, do tempo de internação e dos custos em comparação a infecções por isolados susceptíveis ^[4].

Segundo Lindley *et al.* (2016) ^[5], à medida que a população envelhece, aumenta a incidência de doenças com predisposição à má cicatrização de feridas. Isso decorre de doenças progressivamente prevalentes, como diabetes, alterações vasculares e obesidade. Conforme elucidam Orchard e Van Vuuren (2017) ^[6], as infecções de pele constituem uma das cinco razões mais comuns para as pessoas procurarem intervenção médica. Pelo menos seis milhões de pessoas em todo o mundo são acometidas por feridas crônicas e até 17% das consultas clínicas têm como objeto infecções bacterianas da pele, e essas feridas são um diagnóstico frequente em IRAS.

Embora a microbiologia das infecções de pele e de tecidos moles mude de acordo com o quadro clínico e a gravidade da doença, essas infecções são causadas principalmente pelos chamados patógenos do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*) [7]. Além disso, a cicatrização de feridas crônicas é afetada por infecções bacterianas, portanto, o controle da infecção e da inflamação pode ajudar na aceleração da cicatrização [6].

As infecções de pele e de tecidos moles estão entre as infecções mais incidentes causadas por bactérias [8]. No Brasil, os dados a respeito das infecções de pele ainda são escassos em virtude da não obrigatoriedade de registro. Na prática clínica, o tratamento de feridas constitui um importante foco de atenção da enfermagem enquanto disciplina e ciência, bem como do enfermeiro, sobretudo quando presta ao paciente os cuidados com a ferida. Diante do aparecimento de novas abordagens e novos materiais, cresce a necessidade do acompanhamento dessa evolução [9]. Um estudo conduzido por Maranghello *et al.* (2021) [10] teve como objetivo identificar qual o papel do enfermeiro no cuidado com a integridade da pele. Os autores concluíram que o cuidado de pacientes com lesões cutâneas exige do enfermeiro conhecimento específico e técnico para a elaboração da melhor terapêutica, com vistas a agilizar de modo eficaz o respectivo tratamento.

O presente estudo teve por objetivo identificar os agentes microbianos envolvidos nas infecções de pele, bem como sua resistência na presença de antimicrobianos.

2 METODOLOGIA

2.1 MICRORGANISMOS

Os microrganismos utilizados fazem parte de um banco de bactérias, os quais foram estocados por congelamento em caldo BHI-glicerol presente no Laboratório de Microbiologia Clínica da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Esse estoque é mantido para finalidades didática e de pesquisa. As bactérias estudadas foram isoladas de amostras clínicas de pele obtidas por punção durante o ano de 2019. Os dados dos pacientes foram preservados em conformidade com a legislação brasileira vigente. Por ocasião do experimento, as bactérias em estoque foram repicadas em meios de cultura para a avaliação das características microbiológicas, como o tipo de hemólise em ágar sangue de carneiro e a capacidade de utilização da lactose em ágar MacConkey.

2.2 IDENTIFICAÇÃO DOS MICRORGANISMOS

Para a identificação dos gêneros e das espécies, foram realizadas provas fenotípicas específicas que incluíram estudos da morfologia, do metabolismo bioquímico e da resistência intrínseca. Por conseguinte, foi feita a análise morfológica das colônias isoladas nos respectivos meios, tendo sido utilizado o método de coloração de Gram para o estudo da morfologia e da composição da parede celular bacteriana, por meio do qual diferenciaram-se cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos. O teste da catalase foi aplicado para obter-se a diferenciação entre *Staphylococcus* (catalase positiva) e *Enterococcus/Streptococcus* (catalase negativa). Os testes de oxidase e fermentação da glicose foram fundamentais na diferenciação das enterobactérias (oxidase negativa e fermentadoras da glicose) dos bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose, com oxidase variável. Em seguida, foram realizados os testes bioquímicos para a identificação dos microrganismos em gêneros e espécies ^{[11]; [1]}.

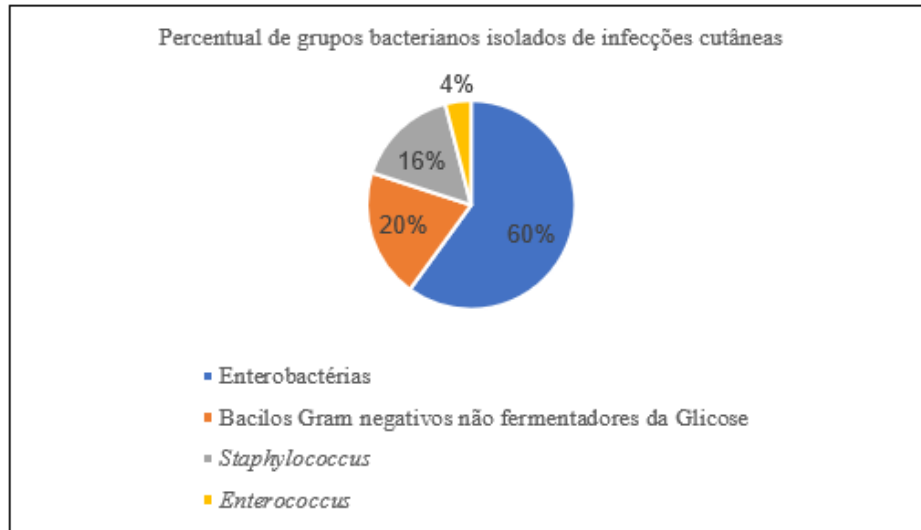
2.3 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência intrínseca dos isolados foram relatadas com base no documento do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos ^[12]. Cada amostra identificada teve sua resistência adquirida determinada através do antibiograma pelo método de disco difusão em ágar Mueller-Hinton. Os níveis de resistência das bactérias na presença dos antimicrobianos testados foram relatados em percentuais (%), sendo sensíveis os percentuais correspondentes. Para os critérios de “resistente” e “sensível”, foram adotados os pontos de corte estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute ^[13], e os isolados com sensibilidade intermediária foram considerados resistentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da análise obtida do material vindo do estoque do Laboratório de Microbiologia Clínica da UEPG, foram identificadas 25 bactérias. As bactérias foram divididas em quatro grupos principais: (i) enterobactérias; (ii) bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose; (iii) *Staphylococcus*; e (iv) *Enterococcus*. A Figura 1 mostra o percentual encontrado nos respectivos grupos em que as enterobactérias foram as mais prevalentes (60%).

Figura 1 – Grupos bacterianos isolados de infecções cutâneas



Fonte: Os autores

Observou-se que, dos isolados, 20 (80%) são bacilos Gram-negativos e 5 (20%) são cocos Gram positivos. A Tabela 1 mostra as espécies identificadas. Entre os bacilos Gram-negativos da família das enterobactérias, o agente prevalente foi *Klebsiella pneumoniae* (24%); entre os bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose, o prevalente foi *Pseudomonas aeruginosa* (16%); já entre cocos Gram-positivos, foi *Staphylococcus aureus* (16%).

Em nosso estudo, as bactérias isoladas de infecções cutâneas foram identificadas em 10 gêneros e 12 espécies, sendo 64% dos isolados integrantes do grupo ESKAPE, principal grupo de patógenos de infecções de pele e tecidos moles [7]. Essas bactérias estão entre as mais recalcitrantes e, geralmente, são resistentes à maioria dos antimicrobianos comuns.

Tabela 1 – Microrganismos isolados nas infecções cutâneas

Microrganismos	Isolados		Total	
	n	%	n	%
Bacilos Gram negativos			20	80
Enterobactérias	15	60		
<i>Citrobacter freundii</i>	1	4		
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	4		
<i>Escherichia coli</i>	2	8		
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	4		
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	4		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	24		
<i>Proteus vulgaris</i>	1	4		
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	8		
Bacilos não fermentadores da glicose	5	20		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	16		
<i>Stenothrophomonas maltophilia</i>	1	4		
Cocos Gram positivos			5	20
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	16		
Total			25	100

Fonte: Os autores

Em cultura de exsudato de feridas crônicas de membros inferiores de 15 pacientes, estudo semelhante observou a presença de microrganismos correspondentes a 15 espécies e 10 gêneros. Os gêneros isolados com maior frequência foram: *Staphylococcus*, *Proteus* e *Pseudomonas* [14]. Essas bactérias parecem comuns em feridas e foram também observadas aqui neste estudo. Os patógenos mais frequentemente isolados de feridas crônicas são *S. aureus* e *P. aeruginosa*, e o aumento da resistência a antibióticos tópicos tornou-se um relevante problema [7].

Outro estudo com 120 culturas mostrou a incidência de IRAS em uma unidade de terapia intensiva de um hospital de médio porte. Os autores relataram que as principais bactérias identificadas nas culturas de ferida operatória foram *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* [15]. Resultado semelhante foi observado no presente estudo, no qual houve a predominância dessas bactérias.

Em outra pesquisa, foram isoladas e identificadas bactérias de infecções de sítio cirúrgico em um hospital público de ensino. Houve destaque para *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%) e *Enterococcus spp* (16,7%). Outras taxas foram relatadas para *Staphylococcus aureus* (13%), *Escherichia coli* (13%) e *Klebsiella pneumoniae* (3,7%) [16]. Observou-se que muitos

dos agentes isolados foram também isolados em nosso estudo, embora as taxas de prevalência tenham sido diferentes.

As bactérias podem apresentar resistência intrínseca ou adquirida aos antimicrobianos. A resistência intrínseca (RI) é a característica inata de determinada espécie ou gênero, em que todos geralmente apresentam resistência a determinado agente antimicrobiano, ocorrendo a resistência adquirida quando uma bactéria previamente sensível a dado antimicrobiano desenvolve resistência ^[17]. Assim, o antibiograma permite observar ambas, e o conhecimento do agente causal permite observar a resistência intrínseca.

A resistência intrínseca (RI) dos isolados foi relatada com base no documento do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos ^[12]. A RI foi observada em 19 (76%) das bactérias isoladas e identificadas, sendo 14 (56%) para bacilos Gram-negativos e 5 (20%) para cocos Gram-positivos. A RI nos isolados de bacilos Gram-negativos pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2 – Resistência intrínseca para bacilos Gram-negativos isolados de infecções cutâneas

Antimicrobianos	Bactéria (n)	Resistência intrínseca	
		n	%
Ampicilina, Amoxicilina	a (1), b (1), c (6), d (1), e (4), f (1)	14	56
Amoxicilina-ácido clavulânico	a (1), b (1), e (4), f (1)	7	28
Ampicilina-sulbactam	a (1), b (1), e (4), f (1)	7	28
Cefazolina, Cefalotina	a (1), b (1)	2	8
Cefoxitina	a (1), b (1), d (1)	3	12
Ceftriaxona, Cefotaxima	e (4), f (1)	5	20
Ertapenem	e (4), f (1)	5	20
Tetraciclina	d (1), e (4), f (1)	6	24

a. *Citrobacter freundii* (1), b. *Klebsiella aerogenes* (1), c. *Klebsiella pneumoniae* (6), d. *Proteus vulgaris* (1), e. *Pseudomonas aeruginosa* (4), f. *Stenotrophomonas maltophilia* (1).

Fonte: Os autores

A maior taxa de resistência intrínseca dos isolados Gram-negativos foi de 56%, observada para os antibióticos amoxicilina e ampicilina. Enterobactérias são também intrinsecamente resistentes a benzilpenicilina, glicopeptídeos, lipoglicopeptídeos, ácido fusídico, macrolídeos (com algumas exceções, azitromicina é eficaz *in vivo* para o tratamento da febre tifoide/paratifoide, e a eritromicina pode ser usada para tratar diarreia de viajantes), lincosamidas, estreptograminas, rifampicina e oxazolidinonas. As bactérias Gram-negativas não fermentadoras da glicose apresentam RI para benzilpenicilina, cefalosporinas de primeira e segunda geração, glicopeptídeos, lipoglicopeptídeos, ácido fusídico, macrolídeos,

lincosamidas, estreptomicinas, rifampicina e oxazolidinonas. As bactérias Gram-positivas apresentam RI para aztreonam, temocilina, polimixina B/colistina e ácido nalidíxico. A definição e a aplicação de “resistências intrínsecas” não são absolutas, podendo ocorrer mudanças. A RI de uma espécie (ou grupo de espécies) a um ou vários agentes antimicrobianos indica quando evitar o uso de antimicrobianos que provavelmente resultarão em falha no tratamento [12].

As taxas de resistência observadas nos antibiogramas foram relatadas para *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, por serem as bactérias com maior percentual entre os isolados de infecções cutâneas. Essas taxas podem ser observadas na Tabela 3. Segundo Mimica (2012) [18], diante dos diferentes mecanismos e das crescentes taxas de resistência aos antimicrobianos, é vital que sejam utilizados testes de sensibilidade acurados e de maneira adequada.

Tabela 3 – Resistência observada nos antibiogramas (%) para bactérias de infecções cutâneas

Antimicrobianos	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
Ampicilina	100	-	-
Piperacilina-sulbactam	40	25	-
Levofloxacina	100	50	25
Cefepima	40	25	-
Meropenem	33	-	-
Amicacina	0	-	-
Gentamicina	-	50	-
Ciprofloxacina	-	25	-
Penicilina	-	-	100
Oxacilina	-	-	100
Tetraciclina	-	-	25
Linezolida	-	-	25
Rifampicina	-	-	0

(-) não testado

Fonte: Os autores

Para *Klebsiella pneumoniae*, as maiores taxas de resistência foram observadas para ampicilina (intrínseca) e levofloxacina (100%, adquirida). A produção de carbapenemase entre os isolados foi de 33%, observada através da resistência ao meropenem (*Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase – KPC). As maiores taxas de resistência adquirida para *Staphylococcus aureus* foram observadas para penicilina e oxacilina (100%). A resistência à oxacilina indica que se trata de um *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA). Para *Pseudomonas aeruginosa*, as maiores taxas de

resistência foram observadas para ceftriaxona, ertapenem e tetraciclina (100%, intrínseca) e para gentamicina e levofloxacina (50%, adquirida).

O diagnóstico imediato e o início da terapia são cruciais para prevenir sequelas a longo prazo, particularmente em casos de doença disseminada ^[19]. Segundo Serra *et al.* (2015) ^[20], bactérias isoladas de infecções cutâneas apresentam resistência antibiótica intrínseca e adquirida, tornando o manejo clínico da infecção um verdadeiro desafio, particularmente em pacientes com comorbidades. Outro ponto importante refere-se ao fato de que as bactérias que crescem em biofilmes são mais resistentes aos antimicrobianos convencionais do que suas contrapartes planctônicas, em decorrência da penetração limitada no biofilme, o que, muitas vezes, resulta em infecções crônicas de feridas ^[7]. Assim, o diagnóstico correto da infecção da ferida é um pré-requisito necessário para o tratamento farmacológico personalizado, melhorando os sintomas e reduzindo os efeitos colaterais e a resistência aos antibióticos.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou uma diversidade de bactérias isoladas de infecções cutâneas. Nesse aspecto, o exame microbiológico através da cultura é fundamental para o conhecimento dos agentes etiológicos envolvidos. O conhecimento do agente causal permite observar a resistência intrínseca, e o antibiograma, a resistência adquirida. Assim, é preciso conhecer quais são os microrganismos envolvidos nas infecções de pele, bem como sua resistência na presença dos antimicrobianos, a fim de promover uma terapêutica adequada e específica para cada agente, evitando o uso de antimicrobianos que podem resultar em falha terapêutica e, assim, preservando-se de possíveis complicações decorrentes da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013). Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: ANVISA, 9v.
2. CHEN, Y. E.; TSAO, H. (2013). The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 143-155.
3. BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143-155.
4. ESPOSITO, S.; NOVIELLO, S.; LEONE, S. (2016). Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Current opinion in infectious diseases*, 29(2), 109-115.
5. LINDLEY, L.E.; STOJADINIVIC, O.; PASTAR, I.; TOMIC-CANIC, M. (2016). Biology and Biomarkers for Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138(3):18S-28S.
6. ORCHARD, A.; VAN VUUREN, S. (2017). Commercial essential oils as potential antimicrobials to treat skin diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2017:4517971.
7. PFATZGRAFF, A.; BRANDENBURG, K.; WEINDL, G. (2018). Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Frontiers in pharmacology*, 9, 281.
8. KASPER, D. L. FAUCI, A.; HAUSER, S.; LONGO, D. *et al.* (2017). *Medicina interna de Harrison*. 19. ed. Porto Alegre: AMGH. 2 v.
9. SANTOS, E. J. F.; SILVA, M. A. N. C. G. M. M. (2011). Tratamento de feridas colonizadas/infetadas com utilização de polihexanida. *Revista de Enfermagem*. v. 3, n. 4, p. 135-142.
10. MARANGHELLO, M. S.; DE QUADROS, A.; ROLOFF, A; DOS SANTOS, L. T. V. (2021). O enfermeiro nos cuidados com a integridade da pele: uma revisão integrativa / The nurse in skin integrity care: an integrative review. *Brazilian Journal of Development*, 7(10).
11. WINN, W. J. *et al.* (2010). Diagnóstico microbiológico – texto e atlas colorido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
12. BrCAST – Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (2021). Resistência intrínseca e fenótipos raros versão 3.2 do EUCAST. Disponível em: http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance. Versão para o português [acesso em: 5 set. 2021]. Disponível em: <http://brcast.org.br/>.
13. CLSI – CLINICAL LABORATORY STANDARDS INTITUTE. (2019). Performance Standars for Antimicrobial Susceptibility Testing M100. 29. ed. Clinical and Laboratory Standards Institute.
14. GOMES, F. S. L.; CARVALHO, D. V.; LIMA, E. D. R. P. (2009). Tratamento de feridas crônicas com cobertura oclusivas. *Revista Mineira de Enfermagem*. v. 13, n. 1, p. 19-27.

15. FRANÇA, F. R.; HAUCH, T. L.; MARTINS, C. C.; MENDES, E. C. B.; KOZUSNY-ANDREANI. (2020). Incidência de infecção relacionada à assistência à saúde na unidade de terapia intensiva de um hospital de médio porte. *Revista Funec Científica – Multidisciplinar*, v. 9, n. 11.
16. ANCHIETA, D. W.; MATOS, F. G. O. A.; ALVES, D. C.; SANTOS, R. P., OLIVEIRA, J. L. C. *et al.* (2019). Caracterização das infecções de sítio cirúrgico em um hospital público de ensino na cidade de Cascavel, Paraná. *Vigilância Sanitária Debate*, v. 7, n. 3, p. 31-36.
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2020). Detecção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica. Módulo 10. Brasília: Anvisa. 160 p. 10 v.
18. MIMICA, M. J. (2012). Atualização sobre detecção laboratorial de resistência a antimicrobianos em *Staphylococcus aureus*. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 57, p. 129-134.
19. BOOS, M. D.; SIDBURY, R. (2018). Infections of the skin. In: *Avery's Diseases of the Newborn*. 2. ed. Elsevier. p. 1.495-1.502.
20. SERRA, R.; GRANDE, R.; BUTRICO, L.; ROSSI, A.; SETTIMIO, U. F.; CAROLEO, B.; DE FRANCISCIS, S. (2015). Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(5), 605-613.