



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA

JOÃO LUCAS CUNICO

**O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM BACTÉRIAS GRAM-
NEGATIVAS NUMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

PASSO FUNDO, RS

2018

João Lucas Cunico

**O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM BACTÉRIAS GRAM-
NEGATIVAS NUMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Ma. Cristine Pilati Pileggi Castro

Coorientadora: Profa. Dra. Ivana Loraine Lindemann

PASSO FUNDO

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

JOÃO LUCAS CUNICO

**O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM BACTÉRIAS GRAM-
NEGATIVAS NUMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientadora: Prof. Ma. Cristine Pilati Pileggi Castro

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:

__/__/__

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Ma. Cristine Pilati Pileggi Castro - UFFS

Orientadora

Prof. Dra. Ivana Loraine Lindemann - UFFS

Me. Alison Blum Saraiva

Resumo

Justificativa: O presente estudo visa investigar a correlação do consumo de antibióticos com o aumento do número de patógenos resistentes isolados em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, do tipo série temporal, cujos dados foram coletados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (SCIRAS) referentes ao consumo diário de antibióticos dispendidos mensalmente pela UTI durante o período de junho de 2012 a dezembro de 2017, a partir dos quais foram calculados as respectivas Doses Diárias Definidas/100 pacientes-dia, aferidos em gramas, assim como o número de pacientes-dia de todos os meses. **Resultados:** Foi observado aumento nos índices de infecções por patógenos resistentes ao longo dos 11(onze) semestres de análise. Os principais patógenos discriminados na pesquisa foram *Klebsiella* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e *Pseudomonas aeruginosa* ESBL.

Palavras-chave: antibióticos, multirresistência, gram-negativas

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the consumption of antibiotics with the increase in the number of resistant pathogens in an Intensive Care Unit. **Methods:** This is an ecological, time series type study, whereas data were sent to the Health Care-Related Infection Control Service during the period of June 2012 to 2017 onwards we have now calculated the Definite Doses / 100 patients, measured in grams, as well as the number of patients-day of every month. **Results:** There was an increase in the rates of infection by resistant pathogens over the 11 (eleven) semesters of analysis. The major pathogens in the research were *Klebsiella* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and *Pseudomonas aeruginosa* ESBL.

Key words: antibiotics, multiresistance, gram-negative

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1 PROJETO DE PESQUISA.....	10
2.1.1 Resumo.....	10
2.1.2 Tema.....	10
2.1.3 Problema.....	10
2.1.4 Hipóteses.....	10
2.1.5 Objetivos.....	10
2.1.6 Justificativa.....	11
2.1.7 Referencial Teórico.....	11
2.1.8 Metodologia.....	12
2.1.8.1 Tipo de estudo.....	12
2.1.8.2 Local e período de realização	13
2.1.8.3 População e amostragem.....	13
2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados	13
2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados	13
2.1.8.7 Aspectos éticos	13
2.1.9 Recursos.....	14
2.1.10 Cronograma.....	14
2.1.11 Referências.....	15
2.1.12 Apêndices.....	16
APÊNDICE A – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	16
2.2.2 ANEXOS.....	19
Anexo A: Aprovação pelo Comitê de Ética e pesquisa.....	19
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	28
3.1 ARTIGO CIENTÍFICO	28
3.2 ANEXOS.....	41
Anexo 1 Normas para publicação na Brazilian Journal of Infectious Diseases.....	41

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de resistência bacteriana tem se tornado um assunto de grande interesse médico nos últimos anos em âmbito mundial. No Brasil foram poucos os estudos já realizados na tentativa de identificar o desenvolvimento de patógenos não responsivos a tratamentos convencionais. O conhecimento da existência de cepas resistentes é fundamental para o manejo, tratamento e medidas de controle dentro de um hospital.

A negligência e o desconhecimento para essa realidade levaram o problema a um patamar muito superior do que esperávamos, causando inúmeras complicações, dispendendo muita verba na tentativa de conter tais bactérias e ceifando inúmeras vidas.

Todavia, pouco sabemos sobre a nossa situação a respeito da presença de bactérias multirresistentes em ambiente hospitalar no Brasil. Então, qual seria a real situação da presença de patógenos multirresistentes?

Objetivamos investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana de patógenos gram negativos nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos.

Serão utilizadas informações sobre o uso de antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, as infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas no serviço, no período de junho de 2012 a junho de 2017. Os dados serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, duplamente digitados em planilha eletrônica, para posterior análise estatística de distribuição absoluta e relativa de frequências, bem como para análise da correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

2.1.2 Tema

A elevada frequência de resistência bacteriana em UTI

2.1.3 Problema

Qual foi a evolução na resistência das bactérias GRAM negativas, em UTI de um hospital de Passo Fundo, RS, no período de 2012 a 2017?

2.1.4 Hipóteses

A taxa de incidência de resistência bacteriana apresenta índices crescentes no período entre 2012 e 2017

2.1.5 Objetivos

2.1.5.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência das bactérias GRAM negativas, nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de UTI.

2.1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar os casos de infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por bactérias multirresistentes em leitos de UTI à dose diária definida (DDD) de antibióticos e aos antibióticos dispendidos.

Identificar a espécie que mais apresentou desenvolvimento de resistência aos antibióticos para subsidiar o controle interno.

2.1.6 Justificativa

Devido à escassa literatura que aborde a evolução da resistência bacteriana concomitante ao aumento do uso de antibióticos, é importante uma observação mais profunda a respeito das variações em determinadas cepas mais prevalentes e mais mutagênicas. Associa-se esse conhecimento a uma análise quantitativa do uso de antimicrobianos, podendo assim avaliar as escolhas destes fármacos e definir uma linha de uso mais precisa, que atinja somente quando necessário o espectro dessas bactérias.

2.1.7 Referencial teórico

A antibioticoterapia tornou-se possível a partir da década de 1930, com as Sulfonamidas, e 1940, com o efetivo isolamento da penicilina por Florey e Chain, fato este que revolucionou a medicina no aspecto de tratamento de doenças infectocontagiosas. Apesar de aparentemente muito promissor em primeira vista, com o passar do tempo, o uso indiscriminado da penicilina trouxe malefícios à área médica, como por exemplo, a seleção de bactérias resistentes ao medicamento e também por indução de resistência aos antimicrobianos devido ao uso incorreto, como doses abaixo da recomendada ou em situações desnecessárias (RANG & DALE, 2012). Segundo o Center for Disease Control, 30% a 50% de todos os antibióticos dispendidos em hospitais nos Estados Unidos são desnecessários ou utilizados inapropriadamente (CDC, 2017).

Logo após o advento da penicilina, cepas de *Staphylococcus aureus* começaram a desenvolver resistência a ela através da produção de beta-lactamases, substância capaz de clivar o anel beta-lactâmico que dá à penicilina o aspecto bactericida. Em meados de 1950, praticamente todas as cepas da bactéria possuíam algum grau de resistência às penicilinas, inclusive à meticilina, uma penicilina resistente a beta-lactamases (RANG & DALE, 2012). Tal resistência foi conferida através do gene *mecA*, alterando a conformação da proteína ligadora de penicilina (PBP2a), culminando em baixa afinidade ao antibiótico pelo patógeno (LOWELL, 2008; STAPLETON, 2002).

Posteriormente ao isolamento da penicilina, outros antibióticos foram sendo descobertos e utilizados para suprimir o avanço das infecções por bactérias resistentes. Todavia, semelhante ao que acontecera anteriormente, o uso indiscriminado culminou com desenvolvimento de mecanismos de defesa contra esses novos fármacos. Muitas cepas de bactérias resistentes podem ser encontrados em hospitais por todo o mundo,

sendo extremamente comum em pacientes imunocomprometidos. (GRUNDMANN, 2011)

O surgimento de patógenos resistentes aos antibióticos é um problema sério na área da medicina, especialmente na terapia intensiva, onde o ambiente e a alta dosagem de medicamentos bactericidas utilizados influenciam o desenvolvimento de mecanismos de resistência pelas bactérias (ANVISA, 2017).

A identificação dos micro-organismos é essencial no caso de uma falha terapêutica pelos antibióticos convencionais. Para isso, o método de reconhecimento utilizado é a cultura e a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). O estudo para conhecer as drogas às quais a bactéria é sensível é feito por meio de um antibiograma e a sensibilidade avaliada através da Concentração Inibitória Mínima (MIC). Também é importante levar em consideração a Dose Diária Definida (DDD), uma unidade de medida internacional de consumo de medicamentos, estabelecida de maneira arbitrária de acordo com as recomendações da literatura (WHOC, 2017). A DDD é a dose média diária de manutenção, usada, habitualmente, por um indivíduo adulto, para a principal indicação terapêutica daquele antimicrobiano (OMS, 2016).

Os patógenos que mais estão relacionados à resistência bacteriana em leitos de UTI, são o *Staphylococcus aureus*, a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* e o *Acinetobacter baumannii*. Diversos estudos analisam a progressão da resistência bacteriana em ambiente hospitalar. Um estudo realizado na Turquia verificou os efeitos do uso de carbapenêmicos em UTI e a prevalência de infecções por *Acinetobacter*, com dois grupos para comparação, um com restrição ao uso de carbapenêmicos e o outro sem. Os pesquisadores concluíram que o grupo sem restrição de uso de antibióticos, teve um número mais elevado de infecções por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (OGUTLU, 2014). No Brasil foi estudada a incidência e a etiologia de diversas infecções relacionadas à assistência à saúde relacionadas à ventilação mecânica, concluindo-se que há relação direta no uso de antibióticos e na crescente resistência bacteriana (MOREIRA, 2013).

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo ecológico, quantitativo, do tipo série temporal

2.1.8.2 Local de realização

Será realizado entre outubro de 2017 e setembro de 2018 na UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizada na cidade de Passo Fundo, RS.

2.1.8.3 População de amostragem

Serão utilizadas informações sobre o uso dos antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, nas infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas no serviço, no período de junho de 2012 a junho de 2017.

2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, mais especificamente dos prontuários e dos laudos dos exames, sendo separados por patógenos e ano, sendo o acesso aos dados autorizado pelo próprio hospital, conforme termo de ciência e concordância.

2.1.8.5 Processamento, controle e análise de dados

Os dados serão tabulados em planilha eletrônica e analisados em pacote estatístico, ambos de distribuição livre, incluindo distribuição absoluta e relativa de frequências e correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes.

2.1.8.6 Aspectos éticos

Na planilha de dados não haverá a identificação explícita de nenhum paciente, pois, visando manter a privacidade destes, os nomes serão substituídos por uma sequência numérica.

Logo, a fim de manter a integridade acerca dos participantes do estudo, caso haja vazamento de alguma informação que possa comprometer o sigilo do estudo, a pesquisa será imediatamente interrompido.

2.1.9 Recursos

A realização do estudo será mantida por recursos da própria equipe de pesquisa, não gerando despesas à instituição

ORÇAMENTO

Material	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)
Fotocópias	1000	R\$ 0,04	R\$ 40,00
Canetas	05	R\$ 1,25	R\$ 6,25
TOTAL			R\$ 46,25

2.1.10 Cronograma

Atividades	Mês 01	Mês 02	Mês 03	Mês 04	Mês 05	Mês 06	Mês 07	Mês 08	Mês 09	Mês 10	Mês 11	Mês 12
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados	X	X	X	X								
Processamento e análise de dados				X	X	X	X					
Redação e divulgação dos resultados								X	X	X	X	X

2.1.11 Referências

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana**. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias14.htm>.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. **Get Smart for Healthcare in Hospitals and Long-Term Care**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>>.

HARBARTH, S.; SAMORE, M.H. **Antimicrobial resistance determinants and future control**. 2005. Disponível em:

< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367590/>>.

LOWELL GS, DAUM RS. Staphylococcus aureus. In: Long SS. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier®; 2008. P. 679-93.

MOREIRA, M. R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. IN: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol. 7, nº 1, p. 39-44, Jan/Feb 2013. ISSN 0037-8682.

OGUTLU, A. et al. Effects of carbapenem consumption on the prevalence of acinetobacter infection in intensive care unit patients. IN: **Annals Clinical Microbiology and Antimicrobials.**, Vol. 13, p. 7, Jan 2014. ISSN 1476-0711.

RANG, H.P.; DALE, M. **Rang & Dale's pharmacology**. Tradução: Tatiana Ferreira Robaina. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

STAPLETON PD, TAYLOR PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. **Sci Prog**. 2002; 85:57-72

TROUGHTON, J. A. et al. Ciprofloxacin use and susceptibility of gram-negative organisms to quinolone and non-quinolone antibiotics. IN: **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Vol. 66, n. 9, p. 2152-2158, Sep, 2011. ISSN 0305-7453.

WHOCC. **Definition and general considerations**. Disponível em:

<https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/>.

2.1.12 Apêndices

APÊNDICE I

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

O impacto do uso dos antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva no período entre 2012 a 2017

Esta pesquisa será desenvolvida pelos discentes de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, RS, João Lucas Cunico e pelas docentes Ivana Loraine Lindemann e Cristine Pilati Pileggi Castro (orientadora).

O objetivo central do estudo é: Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos.

A importância das informações se deve à escassa literatura que aborde a evolução da resistência bacteriana concomitante ao aumento do uso de antibióticos em Unidades de Terapia Intensiva. Assim, serão incluídos no estudo todos os casos de infecções bacterianas nosocomiais ocorridos na UTI Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado na cidade de Passo Fundo, RS, no período de junho de 2012 a outubro de 2017.

Garantia de sigilo e privacidade: os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes.

Procedimentos detalhados que serão utilizados na pesquisa: os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital. Após digitação em planilha eletrônica, será procedida a análise estatística.

Benefícios: devido à natureza do estudo, em que possivelmente parte dos participantes tenha evoluído ao óbito durante o tratamento, não estão previstos benefícios diretos e indiretos aos mesmos. Entretanto, a sociedade poderá ser beneficiada na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, e os programas de stewardship mais especificamente na UTI.

Riscos: com a coleta de dados existe o risco de identificação dos pacientes incluídos no estudo, bem como a divulgação de informações individuais. Visando minimizar a ocorrência de tais riscos, os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes. Caso os riscos venham a se concretizar, o estudo será imediatamente interrompido.

Divulgação dos resultados da pesquisa: os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8, solicitamos a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas justificativas:

- 1) Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários ou laudos de exames que apresentam apenas informações a respeito da antibioticoterapia, o agente causador da infecção e antibiograma;
- 2) Os pacientes não estão em acompanhamento contínuo no serviço e muitos já vieram a óbito, o que torna inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- 3) Dificil localização de familiares, pois muitos não são de Passo Fundo, RS, além de não frequentarem regularmente o hospital e os consultórios da médica responsável.

Passo Fundo, RS, 04 de junho de 2017.

Cristine Pilati Pileggi Castro

HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO

CENTRO DE GERENCIAMENTO EM PESQUISAS (CGP- HSVP)

COMISSÃO DE PESQUISAS E PÓS-GRADUAÇÃO (CPPG)

FICHA DE INSCRIÇÃO DO PROJETO

A Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo (CPPG-HSVP), responsável pela avaliação e aprovação de pesquisas, lembra que, para a coleta dos dados e se não houver vínculo com o HSVP, deve ser feito um contato prévio com um integrante do corpo clínico ou profissional vinculado à pesquisa no hospital, para que o mesmo seja responsável pelo desenvolvimento das ações da equipe de pesquisas durante a coleta dos dados.

Título do Projeto: O impacto do uso dos antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva no período entre 2012 a 2017

Autor e contato (telefone e e-mail): Cristine Pilati Pileggi Castro, telefone: 54 99910-0056, e-mail: cristinepilati@gmail.com

Orientador(a) e formação: Cristine Pilati Pileggi Castro, graduada em medicina pela Universidade Federal de Rio Grande, Infectologista, Intensivista e Mestre em Pesquisa Clínica pela Universidade de São Paulo-Ribeirão Preto.

Responsável junto ao HSVP – com assinatura:

Cristine Pilati Pileggi Castro

Função e titulação do responsável no setor (HSVP): Coordenadora da UTI e da SCIRAS Unidade II **Setor:** UTI HSVP Unidade II e SCIRAS Unidade II

Ramal: 30459727 **E-mail:** ccih2@hsvp.com.br

Passo Fundo, 11 de dezembro de 2017.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Impacto do Uso de Antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva no período de 2012 a 2017.

Pesquisador: CRISTINE PILATI PILEGGI CASTRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70153317.9.0000.5664

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.349.268

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO DO DESENHO:

"Trata-se de um estudo com abordagem metodológica quantitativa, do tipo ecológico-série temporal, a ser realizado entre agosto de 2017 e julho de 2018 na UTI do HSVP, unidade II, localizada na cidade de Passo Fundo, RS. Serão utilizadas informações sobre o uso dos antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, nas infecções nosocomiais ocorridas no serviço, no período de junho de 2012 a junho de 2017. Não foi calculado o tamanho de amostra pois o estudo pretende analisar os dados referentes a 5 anos a partir do início do funcionamento do serviço. Os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital. Após dupla digitação em planilha eletrônica, será realizada análise estatística, incluindo distribuição absoluta e relativa de frequências e correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multiresistentes. Critérios de Inclusão: Serão incluídos todos os casos de infecções bacterianas nosocomiais ocorridas no serviço, no período de junho de 2012 a junho de 2017. Os resultados não serão devolvidos diretamente aos participantes, tendo em vista que não se terá acesso aos mesmos. Portanto a devolutiva dos resultados será dada aos responsáveis pelo serviço, podendo subsidiar ações que visem qualificar o atendimento à população".

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-800

UF: SC

Município: CHAPÉCO

Telefone: (49)3349-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DO RESUMO:

***Introdução:** O desenvolvimento de resistência bacteriana tem se tornado um assunto de grande interesse médico nos últimos anos em âmbito mundial. No Brasil foram poucos os estudos já realizados na tentativa de identificar o desenvolvimento de bactérias não responsivas a tratamentos convencionais. O conhecimento da existência de cepas resistentes é fundamental para o manejo, tratamento e medidas de controle dentro de um hospital. **Objetivo:** Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções nosocomiais em leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), correlacionando-os ao uso de antibióticos. **Metodologia:** Serão utilizadas informações da UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizado na cidade de Passo Fundo, RS, referentes ao período de junho de 2012 a junho de 2017. Os dados serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, duplamente digitados em planilha eletrônica, para posterior análise estatística de distribuição absoluta e relativa de frequências, bem como para análise da correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes. **Palavras-chave:** Infecções nosocomiais; Resistência bacteriana em UTI; Farmacorresistência bacteriana; Dose Diária Definida".

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO DA HIPÓTESE:

"Será encontrada uma elevada frequência de resistência bacteriana, sendo a espécie mais frequente a *Acinetobacter baumannii*"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DO OBJETIVO PRIMÁRIO:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



"Investigar a frequência, o desenvolvimento e a progressão de resistência bacteriana nos casos de infecções nosocomiais em leitos de UTI."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DOS OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

"Correlacionar os casos de infecções nosocomiais causadas por bactérias multirresistentes em leitos de UTI à DDD de antibióticos e aos antibióticos dispendidos. Identificar a espécie que mais apresentou desenvolvimento de resistência aos antibióticos para subsidiar o controle interno".

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO DOS RISCOS:

"com a coleta de dados existe o risco de identificação dos pacientes incluídos no estudo, bem como a divulgação de informações individuais. Visando minimizar a ocorrência de tais riscos, os pesquisadores garantem que somente a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, exclusivamente para os objetivos do estudo e, comprometem-se com a divulgação dos resultados unicamente de forma coletiva, mantendo assim a privacidade e a confidencialidade dos dados dos participantes. Caso os riscos venham a se concretizar, o estudo será imediatamente interrompido".

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DOS BENEFÍCIOS:

"devido à natureza do estudo, em que possivelmente parte dos participantes tenha evoluído ao óbito durante o tratamento, não estão previstos benefícios diretos e indiretos aos mesmos. Entretanto, a sociedade poderá ser beneficiada indiretamente na medida em que os resultados poderão ser utilizados para qualificar os serviços prestados pelo hospital, mais especificamente pela UTI. Aos que não evoluíram a óbito, terão um atendimento mais qualificado caso haja reinternação destes, pois os resultados poderão ser utilizados pelos responsáveis pelo serviço, para subsidiar ações que visem qualificar o atendimento à população".

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO DA METODOLOGIA PROPOSTA:

"Trata-se de um estudo ecológico, quantitativo, do tipo série temporal, a ser realizado entre outubro de 2017 e setembro de 2018 na UTI do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), unidade II, localizada na cidade de Passo Fundo, RS. Serão utilizadas informações sobre o uso dos antibióticos e a resistência das cepas bacterianas, nas infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas no serviço, no período de junho de 2012 a junho de

2017. Os dados de antibióticos utilizados, quantidade e posologia, número de pacientes-dia, patógeno e seu antibiograma discriminando sua resistência serão extraídos dos registros do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (SCIRAS) do hospital, mais especificamente dos prontuários e dos laudos dos exames, sendo separados por patógenos e ano, sendo o acesso aos dados autorizado pelo próprio hospital, conforme termo de ciência e concordância. Na planilha de dados não haverá a identificação explícita de nenhum paciente, pois, visando manter a privacidade destes, os nomes serão substituídos por uma sequência numérica. O estudo possui grande relevância e aplicabilidade visto que as informações obtidas serão utilizadas para qualificar o serviço de modo que tome-se medidas específicas para tentar desacelerar a provável evolução de patógenos multirresistentes".

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

"Serão incluídos todos os casos de infecções bacterianas nosocomiais ocorridos no serviço, no período de junho de 2012 a junho de 2017."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



TRANSCRIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Não apresentou.

TRANSCRIÇÃO DA METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

"Na planilha de dados não haverá a identificação explícita de nenhum paciente, pois, visando manter a privacidade destes, os nomes serão substituídos por uma sequência numérica. Os dados serão tabulados em planilha eletrônica e analisados em pacote estatístico, ambos de distribuição livre, incluindo distribuição absoluta e relativa de frequências e correlação entre a demanda de antibióticos, o número de paciente-dia e a quantidade de agentes multirresistentes".

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Adequado.

TRANSCRIÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Não se aplica.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- A coleta de dados está prevista para iniciar em 01-08-2017. Adequar o cronograma de execução de modo que a coleta de dados seja iniciada após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP. Caso a coleta de dados já tenha iniciado, informar o CEP, para que proceda à retirada do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil. Em alterando o cronograma de execução, a pesquisadora dará fé que a coleta de dados ainda não tenha sido realizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

TERMOS DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECÓ
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.349.268

- Adequado.

TCLE:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

- Solicitação de dispensa. Colocar na assinatura os dados do pesquisador responsável.

Recomendações:

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

1. Adequar o cronograma de execução de modo que a coleta de dados seja iniciada após a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP e apresentar posteriormente no relatório. Caso a coleta de dados já tenha iniciado, informar o CEP, para que proceda à retirada do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil. Em alterando o cronograma de execução, a pesquisadora dará fé que a coleta de dados ainda não tenha sido realizada.

TCLE:

2. Colocar no TCLE no campo assinatura os dados do pesquisador responsável.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão: Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.349.268

parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.

2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.

3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_945577.pdf	04/09/2017 14:49:59		Aceito
Outros	cartaresposta.doc	04/09/2017 14:49:18	João Lucas Cunico	Aceito
Outros	termo.jpg	04/09/2017 14:47:26	João Lucas Cunico	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoUTIHSVPil.doc	04/09/2017 14:45:29	João Lucas Cunico	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DDD.docx	19/06/2017 14:35:55	CRISTINE PILATI PILEGGI CASTRO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoDDD.pdf	19/06/2017 14:31:29	CRISTINE PILATI PILEGGI CASTRO	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.349.268

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 25 de Outubro de 2017

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador)

3 Artigo científico

O artigo científico redigido a seguir foi descrito de acordo com os dados coletados durante a pesquisa de Trabalho de Conclusão de Curso intitulada como: “O impacto do uso de antimicrobianos numa Unidade de Terapia Intensiva no período entre 2012 e 2017: O perfil e a transformação de bactérias gram-negativas”. O artigo foi editado de acordo com as normas da Brazilian Journal of Infectious Diseases, conforme consta no Anexo 1.

3.1 Artigo Científico

O IMPACTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NO PERÍODO ENTRE 2012 E 2017

O PERFIL E A TRANSFORMAÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Autores:

João Lucas Cunico¹, Cristine Pilati Pilegileggi Castro², Ivana Loraine Lindemann³

Discente do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil¹

Docente do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil²

Docente do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil³

Resumo

Justificativa: O presente estudo visa investigar a correlação do consumo de antibióticos com o aumento do número de patógenos resistentes isolados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, do tipo série temporal, cujos dados foram coletados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (SCIRAS) referentes ao consumo diário de antibióticos dispendidos mensalmente pela UTI durante o período de junho de 2012 a dezembro de 2017, a partir dos quais foram calculados as respectivas Doses Diárias Definidas/100 pacientes-dia, aferidos em gramas, assim como o número de pacientes-dia de todos os meses.

Resultados: Foi observado aumento nos índices de infecções por patógenos resistentes ao longo dos 11(onze) semestres de análise. Os principais patógenos discriminados na pesquisa foram *Klebsiella* ESBL(Extended Spectrum Beta-Lactamasis), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e *Pseudomonas aeruginosa* ESBL.

Palavras-chave: antibióticos, multirresistência, gram-negativas

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the consumption of antibiotics with the increase in the number of resistant pathogens in an Intensive Care Unit. **Methods:** This is an ecological, time series type study, whereas data were sent to the Health Care-Related Infection Control Service during the period of June 2012 to 2017 onwards we have now calculated the Definite Doses / 100 patients, measured in grams, as well as the number of patients-day of every month. **Results:** There was an increase in the rates of infection by resistant pathogens over the 11 (eleven) semesters of analysis. The major pathogens in the research were *Klebsiella* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and *Pseudomonas aeruginosa* ESBL.

Key words: antibiotics, multiresistance, gram-negative

Introdução

Durante toda a história da humanidade há relatos e evidências de infecções latentes, surtos ou até mesmo pandemias devastadoras (GOODMAN and GILMAN, 2011). Por muito tempo o ser humano sucumbiu à doença e padeceu sobre suas complicações. Foi somente em meados de 1940, com a descoberta das penicilinas naturais por Fleming, que a batalha contra uma infestação bacteriana pode ser combatida através de medicamentos, e não apenas dependente da resposta imune do paciente (GOODMAN and GILMAN, 2011).

Com o advento das penicilinas e sua popularização, milhões de vidas foram salvas e trouxeram aumento da expectativa de vida à população mundial, assim como fomentou também a área das ciências médicas para pesquisa a fim de encontrar novos fármacos capazes de combater infecções (VERONESI, 2015; GOODMAN and GILMAN, 2011). Contudo, já em 1959 houveram cepas de *Shigella* resistente à tetraciclina e em 1961 foram identificadas as primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (VERONESI, 2015). Todavia, há indícios de que já haviam isolados de *Staphylococcus* resistente à penicilina em 1940 (GOODMAN, 2011; VERONESI, 2015). Assim, o amplo uso de antibióticos também propiciou, por meio de pressão seletiva, o surgimento de cepas resistentes (VERONESI, 2015; PELEG and HOOPER, 2010).

As infecções adquiridas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão, normalmente, relacionadas a processos invasivos, como cateteres centrais, sondas vesicais, respiradores etc (PELEG and HOOPER, 2010). Culminante a isso, o estado de debilidade do paciente crítico, ou a necessidade de imunossupressão em muitos casos, propicia a proliferação bacteriana em locais de exposição desses enfermos, como feridas, acessos e outras vias.

Segundo a US National Care Safety Work, as bactérias gram-negativas são responsáveis por 30% das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de modo geral, e 70% das infecções em UTI (PELEG and HOOPER, 2010).

Nos Estados Unidos os patógenos gram-negativos mais associados à IRAS são enterobactérias, com grande ascensão dos gêneros *Pseudomonas aeruginosas* produtores de carbapenemase e *ESBL* (extend spectrum beta-lactamase) (PELEG and HOOPER, 2010). No Brasil, apenas alguns centros possuem conhecimento satisfatório sobre os

agentes resistentes mais prevalentes e o perfil microbiológico de seus hospitais. Em regiões interioranas esse conhecimento é escasso.

Os mecanismos de resistência são diversos e diferem-se para cada gênero de bactéria, podendo ser de mutação genômica, inexistência ou exclusão de sítios para a atividade do medicamento, transferência plasmidial com material genético responsável pelas alterações extra e intracelulares capazes de bloquear o efeito bactericida/bacteriostático do antibiótico (ALMEIDA, 2012; DALMOLIN et al., 2017).

Germes gram-negativos apresentam meios mais variados de driblar o mecanismo de ação dos antibióticos, tendo, normalmente, dois ou mais mecanismos, entre eles o uso de bomba de efluxo, exclusão do sítio de ligação extracelular e/ou intracelular para o fármaco, síntese de enzimas que degradam o componente farmacológico (como por exemplo as carbapenemases) (ALMEIDA, 2012).

A internação em leito de UTI é um dos principais fatores de risco para aquisição de patógenos multirresistentes, assim como para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana pelos germes, tendo em vista que se trata de ambiente em que se usam doses elevadas de antibióticos, selecionando cepas mais resistentes e pressionando à mutação para adequação e sobrevivência ao meio (CORTES et al., 2013; MURTHY, 2001; HARBARTH, 2001). Além disso, sabidamente ocorre a transmissão horizontal de resistência por via plasmidial (GALES, 2014).

Os fármacos mais relacionados à aquisição e/ou intensificação de resistência antibiótica em gram negativos, segundo a literatura mundial, são as quinolonas, com atenção especial ao ciprofloxacino, o qual é apontado por alguns estudos como o maior indutor de resistência da classe, seguidas pelas cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos (GAYNES, 1997).

As infecções hospitalares ocorrem em até 15% das internações, com a mortalidade ocorrendo em até 10% destes, tornando as IRAS a sexta maior causa de mortes nos EUA (PRADE, 1995; PELEG, 2010). As unidades de terapia intensiva correspondem, em média, a 10% dos leitos do hospital, sendo responsáveis por até 25% das infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS), consumindo de 20 a 40% de toda a despesa das UTI (CDC, 2007). A exposição massiva a antibióticos gera pressão seletiva sobre os microrganismos que colonizam o paciente, tornando mais suscetível o surgimento de novas cepas resistentes (LOUREIRO et al, 2016).

O presente estudo visa relacionar e analisar o consumo de antibióticos, obtidos através do cálculo da Dose Diária Definida (DDD) da UTI do Hospital São Vicente de Paulo Unidade II, com o aumento de isolados resistentes obtidos através de cultura e antibiograma dos pacientes críticos com infecções ativas, e, assim, poder caracterizar o perfil microbiológico da UTI.

Metodologia

Trata-se de um estudo ecológico, do tipo série temporal, cujos dados foram coletados do Serviço de Controle de Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde (SCIRAS) referentes ao consumo diário de antibióticos dispendidos mensalmente pela UTI durante o período de junho de 2012 a dezembro de 2017, a partir dos quais foram calculadas as respectivas Doses Diárias Definidas/100 pacientes-dia, aferidos em gramas, assim como o número de pacientes-dia de todos os meses. A DDD foi calculada para os seguintes fármacos: cefuroxima, ceftriaxona, cefepime, ampicilina + sulbactam, meropenem, ertapenem, ciprofloxacino e polimixina B. Avaliou-se todas as IRAS bacterianas gram-negativas de pacientes adultos internados em UTI com diagnóstico de infecção ativa após a admissão na unidade. Os germes aqui estudados serão: *Burkholderia*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Os dados dos antibiogramas foram retirados dos prontuários de pacientes outrora internados na instituição, prontuários eletrônicos e evoluções médicas. A base de dados da dispensa de antibióticos foi cedida pelo SCIRAS do hospital, dos quais foram escolhidos os que, sabidamente, estão mais relacionados ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

Após dupla digitação em planilhas eletrônicas, que contém as informações de pacientes-dia, DDD e todos os patógenos gram-negativos das infecções com seus respectivos antibiogramas, foi possível tecer os gráficos necessários para o cruzamento dos dados e realizar análise por meio dos métodos de Pearson e Spearman's.

Para uma análise mais objetiva e lúcida da base de dados construída, agrupou-se os dados em conjuntos temporais de 6 meses, permitindo avaliar de modo mais amplo o fenômeno esperado.

Com o decorrer do tempo, houve uma maior percepção de que seriam necessários maiores estudos acerca da resistência antibiótica. Para isso, ferramentas foram criadas para poder mensurar indiretamente a resistência bacteriana. Algumas mais simples, que dependem apenas de cálculos da equipe de controle de infecções do hospital, como a DDD. Para realizar o cálculo, aplica-se a seguinte fórmula abaixo:

$$(Cg \times 100)/(DDD \times PD)$$

Em que: Cg = consumo em gramas do fármaco no mês; DDD = valor fixo estimado pela OMS para cada fármaco. PD = número de pacientes-dia do mês.

Outro método de avaliação da resistência bacteriana, este já mais sofisticado é método de disco difusão, o qual afere a resistência bacteriana através da impregnação de antibiótico em uma superfície de papel filtro, que irá gerar um halo de inibição de crescimento da bactéria testada. O diâmetro do halo é inversamente proporcional à resistência do germe.

Resultados

Com exceção de ertapenem e ciprofloxacino, todos os demais antibióticos supracitados tiveram aumento substancial em seu consumo no decorrer do período compreendido entre julho de 2012 a dezembro de 2017, tendo uma queda do uso de alguns desses nos últimos dois semestres da pesquisa, como as cefalosporinas e ampicilina + sulbactam. Foram isolados no total 388 germes gram-negativos, dos quais 264 se enquadravam nos termos do estudo vigente. Dentre os patógenos, o que apresentou maior índice de progressão de desenvolvimento de resistência foi a *Klebsiella* produtora de carbapenemase (KPC) e ESBL, subindo de 1 e 0 patógenos no primeiro semestre da pesquisa para 6 e 9 no último semestre, respectivamente.

Das 264 bactérias gram-negativas isoladas válidas para o estudo, *Klebsiella sp* representava 38.2%, *Pseudomonas sp* 27.3%, *Escherichia coli* 20.8%, *Enterobacter sp* 10.6% e *Burkholderia cepacea* 3%. Foi encontrada multirresistência em 132 (50%) das cepas estudadas.

Das porcentagens isoladas de cada patógeno com sua respectiva parcela resistente: *Klebsiella sp* produtora de carbapenemase (KPC) 24,7%, *Klebsiella sp* ESBL 42,6%, *Pseudomonas sp* resistente a carbapenêmicos 20,8%, *Pseudomonas sp* ESBL 22,2%,

Escherichia coli resistente a carbapenêmicos e ESBL, ambas representando 14,5%, e *Burkholderia* com 64,5%.

Tabela 1- Marcadores dos patógenos resistentes mais frequentemente isolados dos pacientes acometidos por infecções associadas à assistência em saúde na UTI abordada.

Semestre	2012/ 2	2013/ 1	2013/ 2	2014/ 1	2014/ 2	2015/ 1	2015/ 2	2016/ 1	2016/ 2	2017/ 1	2017/ 2
Patógeno											
<i>Burkholderia</i>	0	0	3	0	0	0	0	1	1	0	0
<i>E. coli</i> ESBL	1	2	1	0	0	1	0	1	2	0	1
<i>E. coli</i> KPC	0	0	1	2	3	0	0	1	0	0	1
<i>Enterobacter</i> ESBL	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
<i>Enterobacter</i> KPC	0	0	0	2	6	0	0	0	0	0	2
<i>Klebsiella spp</i> ESBL	0	4	5	1	1	3	2	8	2	5	9
<i>Klebsiella spp</i>	1	2	4	1	0	2	3	2	1	2	7
Carbapenemase											
<i>Pseudomonas spp</i> ESBL	0	2	1	1	0	1	0	2	2	7	0
<i>Pseudomonas spp</i> KPC	0	0	3	2	0	0	2	0	5	1	3

Houve aumento substancial no consumo de antibióticos pela Unidade de Terapia Intensiva estudada, indo de 34,5 para incríveis 88,26 o DDD do Meropenem, e posteriormente uma queda para 49,08 em dois semestres. Concomitante a isso, observou-se aumento conjunto do número de cepas de KPC e de *Pseudomonas* resistentes a carbapenêmicos, como visto no **gráfico 1** e **gráfico 2**.

Embora não tão extravagante quanto a emergência de cepas produtoras de carbapenemase, houve insidioso avanço de cepas de *Pseudomonas Extended Spectrum Beta-Lactamases* (ESBL). A correlação pode ser observada pela análise do **gráfico 3**, o qual apresenta a ascensão de *Pseudomonas* ESBL, em conjunto com os **gráficos 4; 5 e 6**, que apontam a demanda de betalactâmicos dispendidos. Vê-se nos gráficos que, após demanda de cefalosporinas, a curva de patógenos produtores de betalactamases ascendeu.

Foi encontrada significância na correlação estatística entre o uso de Polimixina B e a incidência de *Klebsiella* produtora de KPC ($P < 0,05$). Assim como também foi encontrada correlação entre *Klebsiella* ESBL e o consumo de cefalosporinas de terceira geração e ampicilina ($P < 0,01$) e *Pseudomonas* ESBL, também relacionada ao consumo de cefalosporinas de terceira geração e ampicilina ($P < 0,05$).

A correlação estatística encontrada entre o consumo de carbapenêmicos e o aumento da incidência de *Klebsiella* KPC ($P 0,2$) e *Pseudomonas* KPC ($P 0,36$) não foi estatisticamente relevante, embora sejam necessários mais estudos para certificar de que os dados se confirmam. O consumo de Polimixina B não teve relação com o aumento da incidência de germes do gênero *Pseudomonas* KPC ($P 0,2$).

Discussão

Durante o período observacional de 11 semestres, verificou-se que há estrita relação entre a pressão seletiva ocasionada pelo consumo de antibiótico, mensurado pela DDD mensal, em Unidade de Terapia Intensiva e o surgimento de cepas multirresistentes. O fenômeno ocorreu em 132 dos 264 agentes isolados (50%), tendo especial importância para *Klebsiella spp* carbapenemase e sua variante ESBL, que alcançou níveis de 64% de seus isolados multirresistentes.

Em conjunto com a *Klebsiella* KPC, foi observada a crescente frequência de *Pseudomonas sp* resistente aos fármacos carbapenêmicos, e, com isso, aumento concomitante do uso de Meropenem, como visto no **gráfico 1** e **gráfico 2**, mesmo efeito visto em estudos de grandes centros de pesquisa da América (PELEG and HOOPER, 2010; CORTES et al, 2012).

No **gráfico 3** é observado o mesmo fenômeno descrito acima. As curvas de frequência de cepas de *Pseudomonas* ESBL e *Klebsiella* ESBL se assemelham, acompanhando a flutuação do consumo das cefalosporinas, discriminadas abaixo nos **gráficos 4, 5 e 6**.

As demais bactérias não possuíram amostra resistente satisfatória para compor a análise.

Com o presente estudo foi possível observar como a pressão seletiva influencia no surgimento de micro-organismos resistentes, aumentando a quantia de patógenos que

driblam os mecanismos farmacológicos, obrigando os serviços de saúde a aumentar, cada vez mais, as doses de antibióticos administradas (HUSKINS et al, 2011). Infere-se, também, que a partir do presente estudo é possível afirmar que o perfil epidemiológico de bactérias resistentes mais prevalentes na UTI estudada compõe-se, em ordem crescente numérica, por: *Klebsiella* ESBL, *Klebsiella* KPC, *Pseudomonas* ESBL e *Pseudomonas* sp produtora de carbapenemases.

Com o forte avanço da resistência das gram-negativas aos antibióticos convencionais, mostram-se necessárias mudanças nos critérios de prescrição e no manejo dos enfermos de causas infecciosas (NATHAN and CARS, 2014; MAGILL, 2018). Recentemente o serviço de controle de infecções relacionadas à assistência à saúde tem exercido forte vigilância acerca dos antibióticos administrados aos pacientes, o que explica o efeito da queda do consumo nos últimos dois semestres, a fim de retirar o estímulo da pressão seletiva e, com isso, reduzir o número de germes resistentes (MAGILL, 2018).

Gráfico 1- Curva da flutuação do número de culturas resistentes a carbapenêmicos isoladas durante o período entre junho de 2012 a dezembro de 2017.

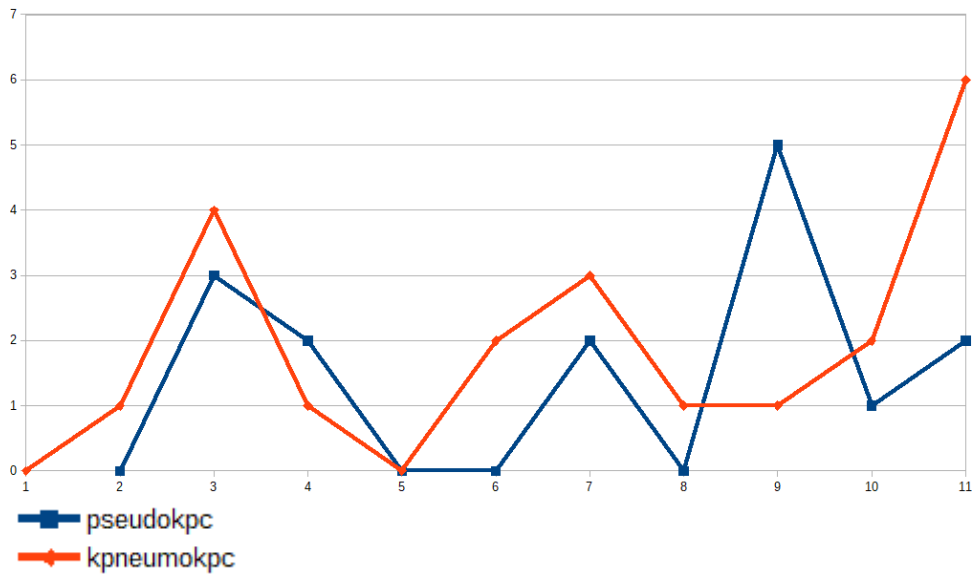


Gráfico 2- Variação da Dose Diária Definida (DDD) do Meropenem ao longo do período estudado.

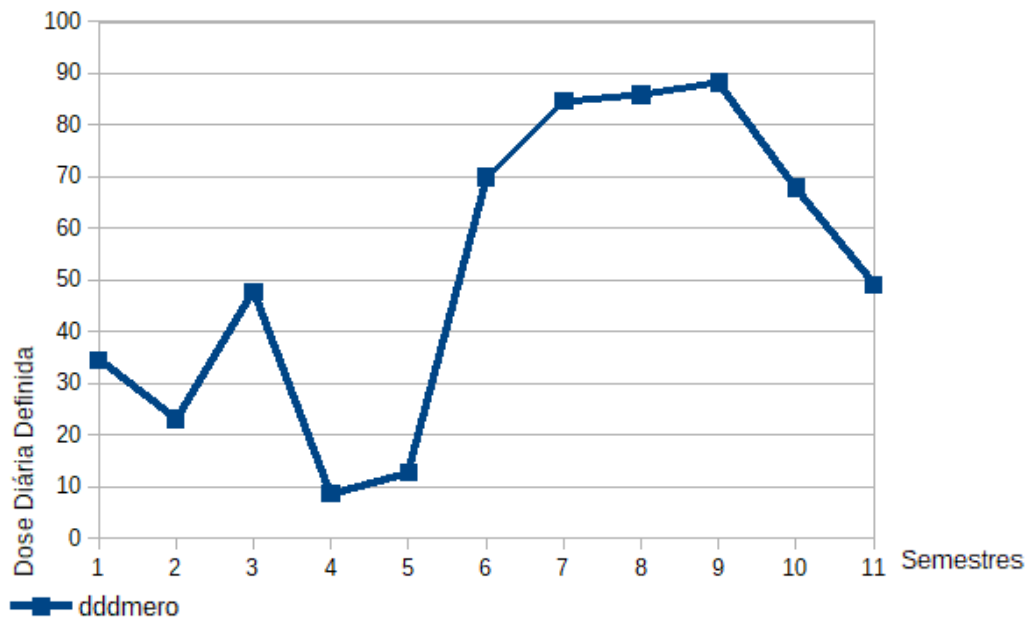


Gráfico 3- Curva da flutuação do número de culturas de *Pseudomonas* ESBL e *Klebsiella* ESBL isoladas durante o período entre junho de 2012 a dezembro de 2017.

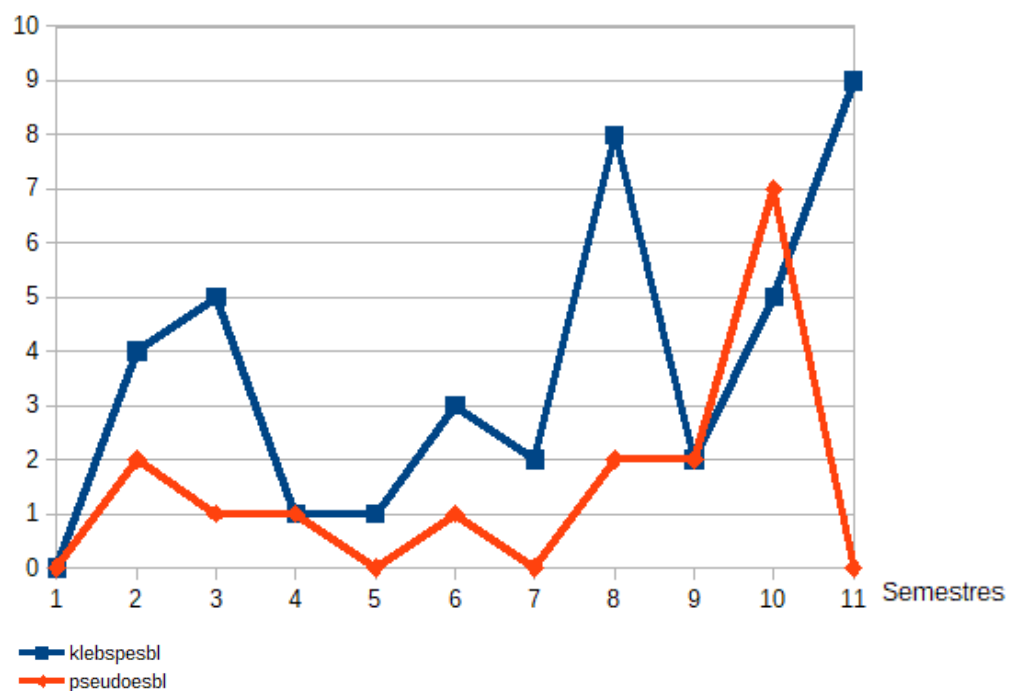


Gráfico 4-Variação da Dose Diária Definida de Cefuroxima ao longo do período estudado.

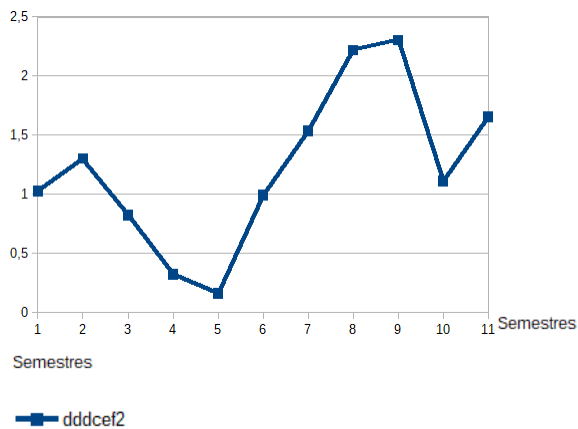


Gráfico 5- Variação da Dose Diária Definida de Ceftriaxona ao longo do período estudado.

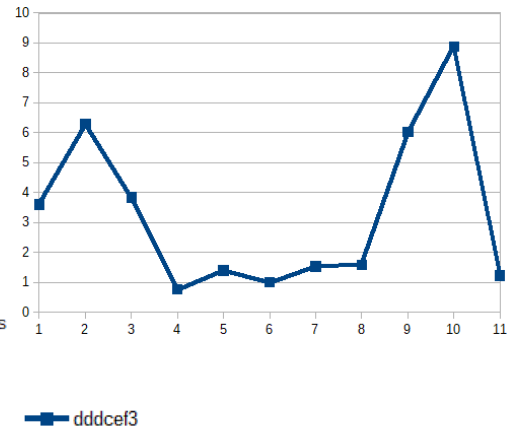


Gráfico 6- Variação da Dose Diária Definida de Cefepime durante o período estudado.

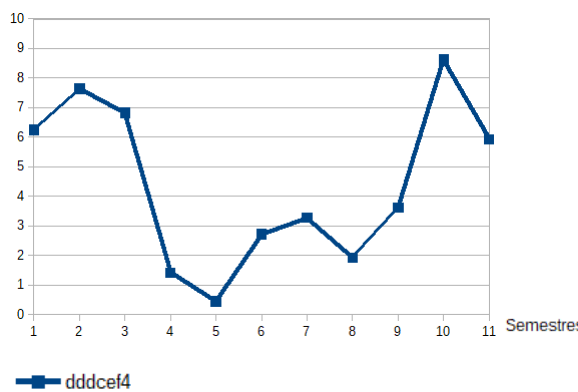


Gráfico 7- Variação da Dose Diária Definida de Ampicilina+Sulbactam durante o período estudado.

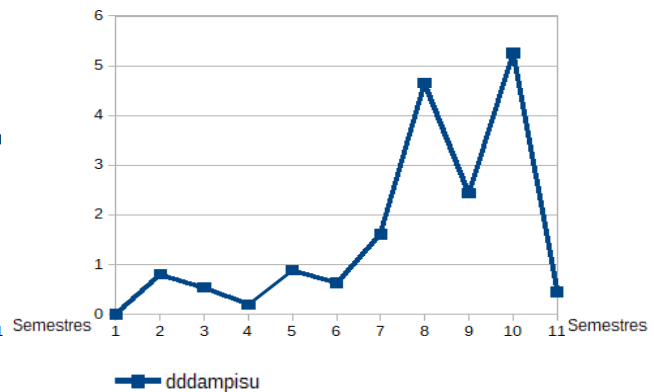


Gráfico 8- Variação da Dose Diária Definida de Ciprofloxacino durante o período estudado.

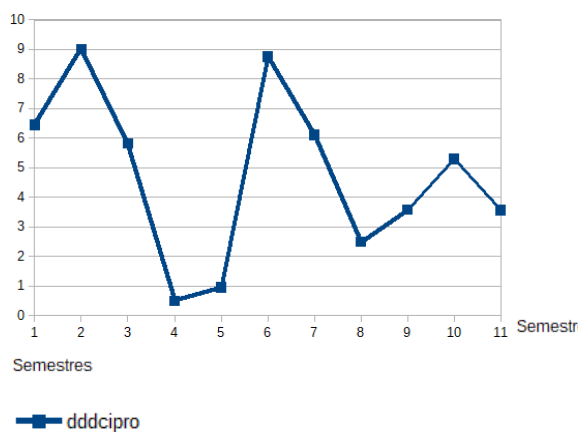
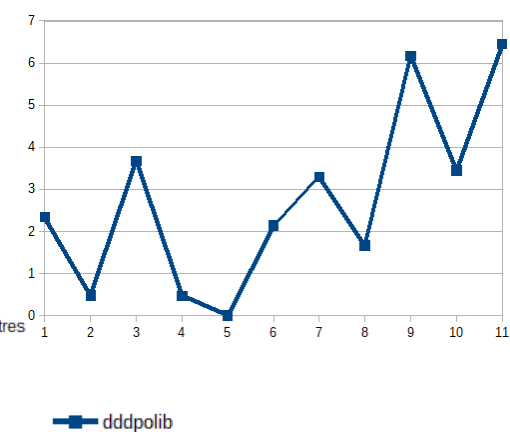


Gráfico 9- Variação da Dose Diária Definida de Polimixina B durante o período estudado.



Referências

A, Willian; Jr, Petri,. Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics. In: GILMAN, Alfred Goodman et al. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. New York: Amgh, 2011. Cap. 53. p. 1477-1480.

ALMEIDA, Anna Carolina Soares et al. Escherichia coli ST502 and Klebsiella pneumoniae ST11 sharing an IncW plasmid harbouring the blaKPC-2 gene in an Intensive Care Unit patient. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.374-376, out. 2012. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.05.022>.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana**. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/uso_estrategias14.htm>.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. **Get Smart for Healthcare in Hospitals and Long-Term Care**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>>.

Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. Why a Campaign? **CDC** 2007 November 24 [cited 2007 Nov 24];Available from: URL:
<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>

CORTES, Jorge Alberto et al. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.346-352, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.022>.

DALMOLIN, Tanise Vendruscolo et al. Detection and analysis of different interactions between resistance mechanisms and carbapenems in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [s.l.], v. 48, n. 3, p.493-498, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2017.01.003>.

HARBARTH, S.; SAMORE, M.H. **Antimicrobial resistance determinants and future control**. 2005. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367590/>.

HUSKINS, W. Charles et al. Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 364, n. 15, p.1407-1418, 14 abr. 2011. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1000373>.

LOUREIRO, Rui João et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.77-84, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>.

LOWELL GS, DAUM RS. Staphylococcus aureus. In: Long SS. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier®; 2008. P. 679-93.

MAGILL, Shelley S. et al. Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 379, n. 18, p.1732-1744, nov. 2018. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1801550>.

MEDEIROS, Eduardo Alexandrino Servolo de et al. Infecções associadas à assistência à saúde. In: VERONESI, Ricardo et al. **Tratado de Infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. Cap. 3. p. 26-30.

MOREIRA, M. R. et al. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. IN: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol. 7, nº 1, p. 39-44, Jan/Feb 2013. ISSN 0037-8682.

NATHAN, Carl; CARS, Otto. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 19, p.1761-1763, 6 nov. 2014. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1408040>.

NEUHAUSER, Melinda M. et al. Antibiotic Resistance Among Gram-Negative Bacilli in US Intensive Care Units. **Jama**, [s.l.], v. 289, n. 7, p.885-888, 19 fev. 2003. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.7.885>.

OGUTLU, A. et al. Effects of carbapenem consumption on the prevalence of acinetobacter infection in intensive care unit patients. IN: **Annals Clinical Microbiology and Antimicrobials.**, Vol. 13, p. 7, Jan 2014. ISSN 1476-0711.

PELEG, Anton Y.; HOOPER, David C.. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 362, n. 19, p.1804-1813, 13 maio 2010. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra0904124>.

RANG, H.P.; DALE, M. **Rang & Dale's pharmacology**. Tradução: Tatiana Ferreira Robaina. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SANTOS, Edilson Floriano dos; LAURIA-PIRES, Liana. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, p.144-152, 25 maio 2010. Bimestral. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v22n2/a08v22n2.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2018.

SEJAS, Lilian M. et al. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 27-35, 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000100006&lng=pt&nrm=iso>. acesso em 09 nov. 2018.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000100006>.

STAPLETON PD, TAYLOR PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. **Sci Prog.** 2002; 85:57-72

TROUGHTON, J. A. et al. Ciprofloxacin use and susceptibility of gram-negative organisms to quinolone and non-quinolone antibiotics. IN: **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Vol. 66, n. 9, p. 2152-2158, Sep, 2011. ISSN 0305-7453.

WHOCC. **Definition and general considerations**. Disponível em: <https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/>. Acesso em: 28 maio. 2017.

INTRODUCTION

The Brazilian Journal of Infectious Diseases is the official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI). It aims to publish relevant articles in the broadest sense on all aspects of microbiology, infectious diseases and immune response to infectious agents. The BJID is a bimonthly publication and one of the most influential journals in its field in Brazil and Latin America with a high impact factor, since its inception it has garnered a growing share of the publishing market.

The article publishing charge (APC) that authors, their institutions or funding bodies pay, covers all expenses needed to support the publication process.

For articles submitted from 16th July 2018, the APC to publish a paper in the Brazilian Journal of Infectious Diseases is USD 1,500 for original and review articles, and USD 600 for case reports, short communications and letters.

Once the manuscript has been approved, the corresponding author will receive the instructions for the payment of the publication fee.

Types of article

Manuscripts may be submitted within designated categories of communication, including:

- Original basic or clinical investigation (original papers);
- Brief reports of new methods or observations (brief communications);
- State-of-the-art presentations or reviews (review or mini review papers);
- Case presentation and discussion (case reports);
- Clinical infectious diseases images;
- Letters to the editor concerning previous publications;
- Editor's corner, containing ideas, hypotheses and comments (Editorial).

Original articles

It is the most important section of the Journal. Original articles present new data about researches, issues and matters in the field of infectious diseases. These articles should conform strictly to the rules of publication, containing the following sections: abstract, objective or hypothesis, experimental design and methods used (statistical data), essential features of any interventions, main outcome measures, main results of the study, discussion and conclusion. An Original Paper should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- The text should be divided into separate sections (Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, References);
- No more than 50 references;
- Number of authors should not exceed 10;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be an original paper.

Brief communications

A brief communication is focused in a single subject, which should be concise and a new point of view presentation of the subject. The scope of this section is intended to be wide and methods, results and discussion should be in the same text. A brief communication should contain:

- An abstract of no more than 200 words;

- No more than 4 keywords;
- Text should not exceed 12 double-spaced typed pages of 23 lines each;
- A maximum of 2 figures or tables (or one of each);
- No more than 20 references;
- The text should not be divided into separate sections;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a brief communication;
- Number of authors should not exceed 5.

Review article

This section is for an updated presentation on a specific topic. This section should contain critical analysis and a new point of view of a relevant area and not a chronological description of the literature. This section aims to raise discussion among readers about controversial issues and the development

of concepts in Infectious Diseases. A review article has to bring the new point of view of the focus of the subject. A minireview is focused on a restricted part of a subject. A minireview and review article should contain:

- An abstract of no more than 300 words;
- No more than 7 keywords;
- No more than 80 references;
- The text may be divided into sections with appropriate titles and subtitles;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a review or mini review article.

Case reports

Reports of clinical cases must contain a brief introduction about the nature of the case diagnosis, whose focus is the importance of the subject. The case has to be described with data and reports of examinations, treatment and prognosis of the case, discussion about the importance of the findings and presentation of the case in relation to literature. A case report should have a special interest to the clinical research community or it has to be a rare case; or to present a new diagnostic method; or new or modified treatment. A case report article should contain:

- An abstract of no more than 150 words;
- No more than 4 keywords;
- No more than 20 references;
- The text may be divided into sections: brief introduction with a review of literature, case reports, and conclusion;
- Number of authors should not exceed 5;
- Authors should state in the cover letter that the manuscript is intended to be a case report article.

Clinical infectious diseases images

For submission to Clinical Infectious Diseases Images, which is not intended as a vehicle for case reports, all text should contain:

- A minimum of references (no more than 4);
- No abstract;
- The text should be uniform and contain no more than 300 words;
- Number of authors should not exceed 5.

Letters to the editor

Letters may be written in response to previous content published in The Brazilian Journal of Infectious Diseases (BJID) or on any topic of general interest or concern. In the first case, the letter must emphasize the main message of the author of the article, focusing the contribution of that scientific article in the medical practice, drawing attention to the reference and impact it had on the community. The Letter to the Editor should contain:

- Title and the text with no more than 23 line pages;
- No more than 5 references;

- Number of authors should not exceed 5.

Contact details for submission

To submit an article to the journal: <https://www.ejse.com/profile/api/navigate/BJID> If you have problems with sending or reviewing manuscripts, please contact us by email (ayuda-ees@elsevier.com) or by phone (+34 932 406 176) Monday through Friday, from 9:30 to 18:00 (GMT +1).

Page charges

This journal has no page charges.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
 - All figures (include relevant captions)
 - All tables (including titles, description, footnotes)
 - Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
 - Indicate clearly if color should be used for any figures
- inprint *Graphical Abstracts / Highlights files* (where applicable) *Supplemental files* (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and viceversa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on [Ethics in publishing](#) and [Ethical guidelines for journal publication](#).

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was

obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted.

2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright- holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [Crossref Similarity Check](#).

Preprints

Please note that [preprints](#) can be shared anywhere at any time, in line with Elsevier's [sharing policy](#). Sharing your preprints e.g. on a preprint server will not count as prior publication (see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Clinical trials registry

Clinical trials must be registered according to WHO recommendation at <http://www.who.int/ictpr/en>. The definition of clinical trial include preliminary trials (phase I): any study with prospective recruiting of subjects to undergo any health-related intervention (drugs, surgical procedures, equipment, behavioral therapies, food regimen, changes in health care) to evaluate the effects on clinical outcomes (any biomedical or health-related parameter, including pharmacokinetics measurements and adverse reactions).

The Journal has the right not to publish trials not complying with these and other legal and ethical standards determined by international guidelines.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' to assign to the society the copyright in the manuscript and any tables, illustrations or other material submitted for publication as part of the manuscript (the "Article") in all forms and media (whether now known or later developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright, effective when the Article is accepted for publication.

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information on author rights please see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Role of the Funding Source

Authors: please indicate any financial support in the cover letter.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Language

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these).

Informed consent and patient details

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals

in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the [Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals](#). Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.evise.com/profile/api/navigate/BJID>.

Referees

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our [Support site](#). Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

Additional information

All papers must be submitted in English.

PREPARATION

Peer review

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review](#).

Double-blind review

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. [More information](#) is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

Title page (with author details): This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

Blinded manuscript (no author details): The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs,

not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

- This section should be subdivided by short underscore headings referring to methods used;
- This section cannot contain figures or tables;
- The material and methods used must be carefully described to allow the study repetition and to determine if the results were possible and correct;
- Papers with statistical testing should state the name of the test, the name for each analysis, the comparisons of interest, a justification of that test, the alpha level for all tests, whether the tests were over two-tailed, and the actual p-value for each test;
- Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include then for each data set, a clearly labeled measure of centre (such as the mean or median), and a clearly labeled measure of variability (such as the standard deviation or range).

Theory/calculation

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

The discussion presents the results comparing and evaluating them to literature and the existing knowledge. References to other studies should appear in the Discussion to compare the data obtained in the methods and results of the paper.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide

the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author. Author affiliations should be presented in decreasing hierarchical order (e.g. Harvard University, Harvard Business School, Boston, USA) and should be written as established in its own language (e.g. Universit Paris-Sorbonne; Harvard University, Universidade de So Paulo).

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided. Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Keywords

Immediately after the abstract, provide the keywords, avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Please consider the manuscript formats to verify the number of keywords.

Abbreviations

- Do not abbreviate institutions;
- Abbreviations must follow the format of the National Library of Medicine (USA) as in Index Medicus.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Art Work

Electronic art work

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at

no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Illustration services

[Elsevier's WebShop](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

- The data presented in this section have to be oriented by universal units;
- Tables should be clear enough to the readers do not need the text to understand them;
- Tables should be presented on separate pages, portrait orientation, and upright on the page;
- Tables should present a short one-line title in bold;
- Tables have to be numbered consecutively with Arabic numerals in the text;
- Symbols and abbreviations are defined immediately below the table;
- More information about the table should be below the symbols and abbreviations;
- If the table is from another source, the authors must indicate the source and send the permission to the Journal.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#) and [Zotero](#), as well as [EndNote](#). Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes](#).

If you manage your research with Mendeley Desktop, you can easily install the reference style for this journal by clicking the link below:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/brazilian-journal-of-infectious-diseases>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice. For more information about the Citation Style Language, visit <http://citationstyles.org>.

Reference style

Please quote all the authors in works with until six authors; after six authors, quote the first three followed by the expression et al. Reference Manager or Endnote programs are strongly recommended for use adopting the "Vancouver" style. Examples for reference citation are presented below. Authors should consult NLM's Citing Medicine for additional information on the reference formats.

Article

Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. Child hood asthma and increased airway responsiveness a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:98-104. Chang ML, Yang CW, Chen JC, et al. Disproportional exaggerated arpartate transaminase is a useful prognostic parameter in late leptospirosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5553-6.

Book chapter

Taylor DM, Personnet J. Epidemiology and natural history of *Helicobacter pylori* infection. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin J eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1994.

Book

Polak JM, Van Noordan S. An introduction to immunochemistry: current techniques and problems. Oxford, UK: Oxford University Press, 1987.

Abstract

Blatt SP, Butzin CA, Lucey DR, Melcher GP, Hendrix CR. Anergy status and CD4 CD29 memory T- cells predict progression to AIDS (abstract PoB 3480). In: Program and abstracts: VIII International Conference on AIDS (Amsterdam). Amsterdam: CONGREX Holland, 1992.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing,

sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to [download the free Adobe Reader](#), version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the [Adobe site](#).

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from

the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).