



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**  
**CAMPUS PASSO FUNDO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**FERNANDA FIGUEIREDO CASAES**

**DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E**  
**PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE**  
**PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL**

**PASSO FUNDO, RS**  
**2019**

**FERNANDA FIGUEIREDO CASAES**

**DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E  
PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE  
PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL**

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

Orientador: Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi  
Co-Orientador: Prof. Msc. Darlan Martins Lara

**PASSO FUNDO, RS  
2019**

O correr da vida embrulha tudo.  
A vida é assim: esquentada e esfria,  
aperta e daí afrouxa, sossega e  
depois desinquieta. O que ela  
quer da gente é coragem.

Guimarães Rosa

## FICHA CATALOGRÁFICA

Casaes, Fernanda Figueiredo  
DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E  
PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EM  
UM HOSPITAL GERAL / Fernanda Figueiredo Casaes. -- 2019.  
56 f.:il.

Orientador: Mestre Felipe Antônio Girardi.  
Co-orientador: Mestre Darlan Martins Lara.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de  
Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. Piperacilina/Tazobactam. 2. Prescrições de  
medicamentos. 3. Serviço de controle de infecção  
hospitalar. 4. Antibiótico. I. Girardi, Felipe Antônio,  
orient. II. Lara, Darlan Martins, co-orient. III.  
Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por minha vida, família e amigos. Aos meus Pais e ao meu Irmão pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Vocês são a razão da minha vida e por vocês eu almejo ser cada dia melhor. Aos meus amigos e ao meu Primo que proporcionaram mais alegria e suavidade a essa caminhada. Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim. Em especial ao meu Orientador e Co-Orientador Professores Felipe Antonio Girardi e Darlan Martins Lara, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A esta universidade, por me oportunizar a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, por meio da confiança no mérito e ética aqui presentes.

FERNANDA FIGUEIREDO CASAES

**DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA  
PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL**

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

Orientador: Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela  
banca em:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi

---

Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti

---

Amanda Vilar Lago

## RESUMO

Trabalho de conclusão de curso elaborado conforme o Manual de trabalhos acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul. Composto pelo projeto de pesquisa, relatório e artigo científico, realizados sob orientação do Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi e do Co-Orientador do Prof. Msc. Darlan Martins Lara. O projeto de pesquisa foi elaborado no componente curricular TCC I e apresenta o tema, o objetivo, as hipóteses e o cronograma da pesquisa a ser desenvolvida. O artigo científico, desenvolvido no componente curricular TCC II, apresenta os resultados e a discussão acerca da pesquisa realizada com os prontuários de pacientes submetidos ao tratamento com Piperacilina/Tazobactam no Hospital de Clínicas – HCPF, no período de julho de 2017 a julho de 2018, na cidade de Passo Fundo - RS. O relatório informa acerca do desenvolvimento do volume final do trabalho de conclusão de curso, as etapas transcorridas e as dificuldades encontradas durante a pesquisa.

**Palavras-chave:** Antibiótico, Piperacilina, Prescrições de medicamentos, Serviço de controle de infecção hospitalar.

## **ABSTRACT**

This study was elaborated according to the manual of academic works of the Federal University of the Southern Frontier. It was composed by the project of research, report and scientific article, realized with the aid of the advisor Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi and Prof. Msc. Darlan Martins Lara. The research project was elaborated in the curricular component TCC I and presents the theme, the objective, the hypotheses and the schedule of the research to be developed. The scientific article, developed in the curricular component TCC II, presents the results and the discussion about the research carried out with the medical records of patients submitted to therapy with Piperacillin/Tazobactam at the Clinic Hospital - HCPF, from July 2017 to July of 2018, in the city of Passo Fundo - RS. The report informs about the development of the final volume of this study, the steps taken and the difficulties encountered during the research.

**Keywords:** Antibiotic. Piperacillin. Prescriptions of medicines. Hospital infection control service.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>12</b>
2.1	PROJETO DE PESQUISA .....	12
2.1.1	RESUMO .....	12
2.1.2	TEMA.....	12
2.1.3	PROBLEMA.....	12
2.1.4	HIPÓTESES .....	13
2.1.5	OBJETIVOS .....	13
2.1.6	JUSTIFICATIVA.....	14
2.1.7	REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
2.1.8	METODOLOGIA.....	17
2.1.8.1	Tipo de Estudo .....	15
2.1.8.2	Local e Período de Realização.....	15
2.1.8.3	População e Amostragem .....	15
2.1.8.4	Variáveis e Instrumentos de Coleta de Dados.....	15
2.1.8.5	Análise de Dados.....	18
2.1.8.6	Aspectos Éticos .....	18
2.1.9	Recursos .....	19
2.1.10	Cronograma.....	20
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>21</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>23</b>
	APÊNDICE A – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	23
	APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO .....	24
	APÊNDICE C .....	25

<b>3</b>	<b>RELATÓRIO DE PESQUISA</b> .....	26
2.2.1	APRESENTAÇÃO .....	26
2.2.2	DESENVOLVIMENTO.....	26
2.2.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
2.2.4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28
	<b>APÊNDICE</b> .....	29
<b>4</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	30
<b>5</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	41
<b>6</b>	<b>ANEXOS</b> .....	43
ANEXO A –	COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO AO CEP .....	43
ANEXO B –	COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	44
ANEXO C –	INSTRUÇÕES AOS AUTORES PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO EM REVISTA .....	47

## 1. INTRODUÇÃO

A expansão dos padrões da resistência bacteriana, somada a uma estagnação na produção de novos antibióticos é preocupante em todo o mundo. Tal mecanismo se ancora, principalmente, pelo uso inadequado de antimicrobianos, seja por automedicação, seja por erro nas prescrições médicas. Estratégias de restrição têm sido cada vez mais frequentes em vários países, na tentativa de tornar o uso de medicamentos mais racional. Além disso, quando se trata do ambiente hospitalar o cuidado deve ser ainda maior, devido a prevalente utilização destes medicamentos (ROSSI *et al.*, 2015).

O uso inadequado de antimicrobianos induz o efeito de pressão seletiva nas bactérias. Este efeito provoca aumento do tempo de hospitalização, aumento dos custos com internação, procedimentos e medicamentos, assim como elevação da mortalidade (SANTOS *et al.*, 2016). É necessário que o uso de antimicrobianos seja instituído, com base em critérios clínicos e microbiológicos, de acordo com os resultados do perfil de sensibilidade a antibióticos dos patógenos. Além disso, deve-se ainda considerar as particularidades de cada paciente e as características do agente causador da infecção, com objetivo de diminuir complicações e os custos da internação hospitalar (NÓBREGA; RODRIGUES; PEREIRA, 2013).

Para infecções graves, e na ausência de testes de identificação, deve-se buscar o uso precoce de antibióticos de amplo espectro, como a associação Piperacilina/Tazobactam, observando otimização de dose e via de administração durante o menor tempo possível. Esta terapia inicialmente empírica deve ser suspensão ou ajustada assim que resultados laboratoriais estiverem disponíveis (MOREL *et al.*, 2010).

Para otimização de custos no emprego de antimicrobianos e melhores resultados clínicos, a estratégia de descalonamento merece destaque. O descalonamento é definido como estreitamento do espectro antimicrobiano orientado pela suscetibilidade do agente etiológico. Assim que possível, deve-se limitar o espectro, levando em conta a condição clínica do paciente, e o perfil de sensibilidade demonstrado pelo antibiograma (DELLINGER *et al.*, 2013).

Nesse sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), chama atenção frente a prescrição irracional de antibióticos de amplo espectro, como a Piperacilina/Tazobactam, devido ao seu alto potencial de indução de resistência e

elevado custo (ANVISA, 2017). Alguns estudos na literatura demonstram elevada taxa de inadequação entre o antibiótico prescrito e os resultados das culturas laboratoriais.

Recente estudo de segmento prospectivo, avaliando a racionalidade das prescrições de antimicrobianos, relatou o uso empírico em 86% dos casos, e desses, 56% estavam inadequados. Na mesma pesquisa, o antibiótico mais prescrito foi a associação de Piperacilina/Tazobactam representando 32% do total (SANTOS *et al.*, 2016). Já o estudo de Moraes e colaboradores (2016) relata elevada taxa de adequação da terapia empírica (89%) após resultados laboratoriais. Para os autores, esse resultado reflete a política institucional de protocolos rígidos para o uso de antimicrobianos. Estudos como estes mostram a necessidade da gestão efetiva quanto ao emprego dos antimicrobianos de uso restrito, a fim de racionalizar a sua utilização.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. PROJETO DE PESQUISA

#### 2.1.1. RESUMO

O uso inadequado de antimicrobianos induz resistência bacteriana e aumento dos custos com internação hospitalar. Este efeito está associado, entre outros fatores, com o uso irracional de antibióticos. O presente estudo tem por objetivo analisar, retrospectivamente, os prontuários de paciente submetidos à terapia antimicrobiana com Piperacilina/Tazobactam no Hospital da Cidade de Passo Fundo - HCPF, no período de agosto de 2017 a julho de 2018. Os dados serão extraídos dos prontuários eletrônicos e registrados em uma tabela padronizada pelos pesquisadores (Apêndice A), posteriormente serão redigitados em uma planilha eletrônica para análise descritiva. Espera-se encontrar um número consideravelmente alto das prescrições de caráter empírico do antibiótico Piperacilina/Tazobactam, bem como uma adequação insatisfatória ou tardia da terapia após a realização de exames laboratoriais.

Palavras-chave: Antibiótico, Piperacilina, Prescrições de medicamentos, Serviço de controle de infecção hospitalar.

#### 2.1.2. TEMA

Prescrição de Piperacilina/Tazobactam em um hospital geral.

#### 2.1.3. PROBLEMA

Qual a frequência da prescrição de Piperacilina/Tazobactam em relação aos demais antibióticos de uso restrito?

Antes ou após a prescrição, existe solicitação de culturas e teste de sensibilidade a antimicrobianos?

Após o resultado liberado pelo laboratório de análises clínicas, existe adequação (descalonamento) da antibioticoterapia?

Qual o tempo entre a liberação do resultado laboratorial e a adequação da antibioticoterapia?

#### 2.1.4. HIPÓTESES

Em relação aos outros antibióticos de uso restrito, o uso empírico de Piperacilina/Tazobactam será evidenciado em elevada porcentagem nas prescrições, assim como descrito em outros.

Em diversos casos, será identificada a utilização de Piperacilina/Tazobactam em situações que poderiam ser utilizado um medicamento de menor espectro de ação, evidenciando necessidade de adequação do antibiótico em relação ao perfil de sensibilidade liberado pelo laboratório.

Após a obtenção dos resultados de culturas e testes de sensibilidades, a adequação da antibioticoterapia é realizada tardiamente ou não é realizada em alta porcentagem dos casos, assim como descrito por outros estudos.

#### 2.1.5. OBJETIVOS

O objetivo geral desse estudo é estimar a prevalência das prescrições empíricas de Piperacilina/Tazobactam em relação aos demais antibióticos de uso restrito padronizados no Hospital da Cidade.

Avaliar a conduta médica sobre adequação e descalonamento da terapia antimicrobiana após os resultados de culturas e testes de sensibilidade laboratoriais.

Os objetivos específicos deste estudo são:

Avaliar a frequência da prescrição empírica de Piperacilina/Tazobactam em relação aos demais antibióticos de uso restrito padronizados no Hospital da Cidade.

Avaliar o tipo das prescrições de Piperacilina/Tazobactam, se empíricas ou guiadas por resultados laboratoriais.

Avaliar a frequência de solicitação de culturas e teste de sensibilidade antes ou após a prescrição.

Avaliar a adequação da terapia antimicrobiana após os resultados liberados pelo laboratório de análises clínicas assim como o tempo decorrido até a adequação.

#### 2.1.6. JUSTIFICATIVA

O fenômeno da resistência bacteriana exercida pelo uso de antibióticos tem se acelerado nos últimos anos, existindo uma correlação muito clara entre um maior consumo de antimicrobianos, resistência e aumentos dos custos hospitalares. Em clássico estudo, Singh e colaboradores (2000) demonstraram que pacientes com tratamentos empíricos descalonados precocemente foram significativamente menos propensos a desenvolver infecções multirresistentes, quando comparados a pacientes cuja terapia não foi orientada por culturas, com importante redução de mortalidade e custos a médio prazo.

Na literatura, podem ser encontrados diversos exemplos do uso inadequado de antimicrobianos. Em estudo de revisão e metanálise, Market e colaboradores (2015) descreveram o uso empírico inadequado de antibióticos em uma faixa que variava entre 14% e 79%. Dantas e colaboradores (2015) também evidenciaram uma taxa acima de 30% de prescrições inadequadas. De maneira alarmante, os autores observaram que em mais de 90% dos casos avaliados o tratamento inicial foi empírico e assim permaneceu em 79,9%, mesmo após a realização de exames complementares. Outra questão a ser discutida é o *hábito prático* de não alterar o tratamento de pacientes que apresentam boa evolução (KAPOORE SAIGAL, 2014; Garnacho-Montero *et al.*, 2014).

Além das consequências clínicas da falta de adequação da antibioticoterapia, as consequências econômicas também são preocupantes. Um dos principais objetivos do descalonamento é diminuir os custos, tanto com material e medicamentos, quanto com a redução do tempo de internação (BASSETTI; POULAKOU; TIMSIT, 2016). O aumento no tempo de hospitalização e a utilização de antibióticos de uso restrito elevam acentuadamente os custos dos cuidados de saúde (SANTOS *et al.*, 2016). Além disso, a solicitação e coleta adequada de culturas possibilita elevar as taxas de descalonamento e implementar os benefícios advindos deste (MORAES *et al.*, 2016).

Instituições com programas rígidos de manejo antimicrobiano podem apresentar bons resultados em redução de custos. Nesse sentido, um estudo

realizado por Liu e colaboradores (2016) constatou que em pacientes que tiveram seus tratamentos precocemente ajustados, o tempo de internação diminuiu, em média, de nove para cinco dias, reduzindo de forma significativa os custos com medicamentos, procedimentos e demais exames. Corroborando com estes resultados, um estudo demonstrou o tempo de internação para infecções por bactérias multirresistentes é até três vezes maior (NÓBREGA; RODRIGUES; PEREIRA, 2013). O estudo de Moraes e colaboradores (2016) relata elevada taxa de adequação da terapia empírica (89%) após resultados laboratoriais. Em parte, os resultados descritos por esses autores se devem a rigidez dos protocolos e intensa interface entre os médicos prescritores e a comissão de controle de infecção hospitalar.

Considerando a importância do problema da resistência bacteriana, suas consequências clínicas aos pacientes, e financeiras às instituições, este trabalho pretende descrever o perfil de prescrições de antimicrobianos na rotina do Hospital da Cidade de Passo Fundo. Conhecendo tal realidade, os resultados descritos podem ser úteis na elaboração de protocolos institucionais, que visem promover a otimização do uso e controle de antibióticos. O desenvolvimento de um estudo nesse sentido se ancora na tentativa alcançar melhores resultados clínicos, e diminuir os custos dos tratamentos, além de evitar a pressão seletiva sobre as bactérias que resulta em aumento no número de cepas multirresistentes.

#### 2.1.7. REFERENCIAL TEÓRICO

A utilização de fármacos em ambiente hospitalar ocorre muitas vezes de maneira irracional e desnecessária, expondo o paciente a uma série de complicações. Bactérias tornam-se resistentes aos antibióticos por meio de mutações ou pelo intercâmbio de material genético através de plasmídeos. Muitos são os elementos intrínsecos (naturais) e extrínsecos (adquiridos) que contribuem para este fenômeno, como pressão seletiva, produção de enzimas inibitórias, desenvolvimento de bombas de efluxo de fármacos (FUCHS *et al.*, 2017).

Vários antimicrobianos foram desenvolvidos a fim de frear infecções graves causadas por bactérias mutadas, porém, o fenômeno crescente da multirresistência não é acompanhado pelo desenvolvimento de novos fármacos (LIU *et al.*, 2016). A associação Piperacilina/Tazobactam apresenta um amplo espectro de atividade

antibacteriana, incluindo bactérias gram-positivas e negativas, tanto aeróbicas quanto anaeróbicas, mantém atividade *in vitro* contra um amplo espectro de produtores de betalactamase, inclusive em espectro estendido quando se trata de *Enterobacteriaceae* que expressam esse mecanismo de resistência (ANVISA, 2017).

Em geral, a terapia empírica dura poucos dias, até serem liberados os resultados da identificação bacteriana. A coleta das culturas deve ser, sempre que possível, antes do início da terapia, para evitar resultados falso negativos, e após a identificação, o espectro do fármaco usado deve ser ajustado ao microrganismo em questão (FUCHS et al., 2017). Segundo Dantas e colaboradores (2015), apenas 8% dos tratamentos são inicialmente baseados nos resultados das culturas, e uma taxa superior a 30% das prescrições necessitariam ajuste após tais resultados.

De forma geral, a literatura apoia e recomenda o descalonamento antibiótico como conduta adequada, mostrando diminuição nos custos e redução de resistência bacteriana (MORAES et al., 2016). Porém, a falta de protocolos e revisões de literatura dificulta o processo de descalonamento de antibióticos na rotina dos serviços de saúde (MUTTERS et al., 2018).

A escolha da terapêutica empírica de fato indicada em muitos casos, pois uma evolução clínica desfavorável poderá ocorrer se a terapêutica antimicrobiana adequada for atrasada. Após o diagnóstico de sepse, por exemplo, a infusão de antimicrobianos deve se iniciar o quanto antes (no máximo dentro de 6 horas), visto que atrasos na administração possuem consequência direta na mortalidade (BROUWER et al., 2015).

A prevalência do uso da estratégia de descalonamento varia bastante na literatura, oscilando de 10% a 70% (SILVA et al., 2013; MASTERTON, 2011), podendo ser conflitante quanto aos desfechos de mortalidade. Garnacho-Montero e colaboradores (2014) relataram importante redução de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com sepse grave. Marquet e colaboradores (2015) evidenciam um aumento de 30% na mortalidade, em um grupo de pacientes com infecções graves que receberam antibióticos inadequados em detrimento aos que tiveram sua terapia adequada.

Por outro lado, em ensaio clínico aberto multicêntrico de não inferioridade, Leone e colaboradores (2014) demonstraram taxa de mortalidade semelhante nos pacientes submetidos a descalonamento e naqueles no qual o tratamento inicial foi mantido. Apesar das controvérsias, diversos autores apoiam o descalonamento

como estratégia importante contra o desenvolvimento da resistência microbiana (KAPOOR e SAIGAL, 2014).

## 2.1. 8 METODOLOGIA

### 2.1.8.1. Tipo de Estudo

Estudo quantitativo, observacional, transversal, descritivo.

### 2.1.8.2. Local e Período de Realização

O estudo será realizado no período de Agosto a 2018 a Julho de 2019 no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF, localizado em Passo Fundo - RS.

### 2.1.8.3. População e Amostragem

A população do estudo é composta por pacientes que foram submetidos ao uso de Piperacilina/Tazobactam.

A amostra não probabilística, selecionada por conveniência, será constituída por todos os pacientes que realizaram terapia com o medicamento em questão no período de 01 de julho de 2017 a 01 de julho de 2018, no Hospital da Cidade de Passo Fundo- HCPF – RS. Estima-se que sejam incluídos 300 pacientes no estudo.

Como critério de inclusão, serão consideradas prescrições de Piperacilina/Tazobactam para pacientes com infecções, seja de maneira empírica ou após investigação laboratorial. A população inclusa abrangerá pacientes de ambos os gêneros, internados nas alas clínico-cirúrgicas, pediatria e unidade de terapia intensiva.

### 2.1.8.4. Variáveis e Instrumentos de Coleta de Dados

A partir de consulta ao sistema de informações hospitalares, serão identificados os pacientes para composição da amostra, dos quais será acessado o prontuário eletrônico para coleta dos dados: idade, sexo, setor de internação, mês e ano de internação; tipo de infecção (comunitária ou hospitalar), tipo de prescrição do

antibiótico Piperacilina/Tazobactam (empírica ou baseada em exames laboratoriais), tempo de uso solicitado, resultado da cultura e antibiograma, indicação clínica, agentes etiológicos identificados, sensibilidade aos antimicrobianos testados, parecer da avaliação da CCIH (favorável ou desfavorável), ajustes de terapias quando inadequadas, tempo estimado para o ajuste.

Descalonamento antibiótico será definido como estreitamento do espectro antimicrobiano, orientado pela suscetibilidade do patógeno. Assim, determinamos descalonamento como: (1) estreitamento de espectro guiado por antibiograma, (2) redução do número de antimicrobianos, (3) retirada do antibiótico ou suspensão do tratamento. A ampliação do espectro antimicrobiano ou escalonamento também será avaliada, conforme Moraes e colaboradores (2016).

As informações relativas à utilização dos antibióticos serão relatadas em um formulário de coleta de dados especificamente elaborado para esta pesquisa (Apêndice A), posteriormente serão digitados em banco de dados no EpiData pela acadêmica da equipe de pesquisa.

#### 2.1.8.5. Análise de Dados

Os dados serão digitados no programa estatístico (PSPP – distribuição livre), para análise, que consistirá de média e desvio padrão das variáveis quantitativas e distribuição absoluta e relativa das frequências das variáveis categóricas.

#### 2.1.8.6. Aspectos Éticos

O presente estudo será realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Riscos: Exposição acidental de dados de identificação. A fim de minimizar tal risco, o nome dos pacientes será substituído por um código no banco de dados do EpiData. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. No caso de riscos não previstos, acontecerem acima do nível aceitável, as atividades que os geraram, serão interrompidas.

Benefícios: considerando a natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos pacientes internados. Entretanto, o estudo traçará um perfil do uso de um antibiótico de amplo espectro e alto custo. Tais informações poderão ser

usadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HCPF, para tomada de decisões ou modificação de condutas a respeito da liberação ou limitação de uso do medicamento em questão. A partir da divulgação dos resultados, este estudo pode servir de incentivo a novas pesquisas que visem o uso racional de antibióticos, com redução de custos e diminuição do surgimento de bactérias multiresistentes.

Em atendimento à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e considerando que a coleta de dados será realizada sem contato direto com os pacientes, apenas por análise de prontuários, a equipe solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE, Apêndice B). Além disso, os pesquisadores apresentam o Termo de compromisso para utilização de dados de arquivo (Apêndice C).

Os resultados obtidos no presente estudo, não serão devolvidos aos pacientes avaliados, no entanto, serão devolvidos à instituição, Hospital da Cidade de Passo Fundo, para sua análise.

#### 2.1.9 RECURSOS

Para realização do presente estudo, são previstos os seguintes recursos:

Item	Unidade	Quantidade	Custo Unitário	Total
Caneta esferográfica	Caixa com 10	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Caneta marca texto	Caixa com 5	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Impressões	Impressões	500	R\$ 0,10	R\$ 50,00
Folhas de ofício	Remas com 500 folhas	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00
Total: R\$ 85,00				

As despesas relacionadas à execução do trabalho serão custeadas pela equipe de pesquisa.

#### 2.1.10 CRONOGRAMA

Atividade/Período do Meses de 2018	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Revisão de Literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados								X	X	X	X	X
Atividade/Período do Meses de 2019	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Análise de dados	X	X	X									
Redação/divulga ção dos result ados				X	X	X	X					

## REFERÊNCIAS

ANVISA. **Diretriz Nacional para Elaboração de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elaboracao+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servicos+de+Saude/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>>.

BASSETTI, M.; POULAKOU, G.; TIMSIT, J. F. Focus on antimicrobial use in the era of increasing antimicrobial resistance in ICU. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 42, n. 6, p. 955–958, 2016.

BROUWER MC, MCINTYRE P, PRASAD K, VAN DE BEEK D. Author information: Department of Neurology, Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center University of Amsterdam, P.O. Box 22660, Amsterdam, Netherlands, 1100 DE. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2013

DANTAS, J. O. *et al.* Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário. **Journal of Infection Control**, Boca Raton, v. 4, n. 2, p. 39–48, 2015.

DELLINGER, R.P.; LEVY, M.M.; RHODES, A.; ANNANE, D.; GERLACH, H.; OPAL, S.M.; SEVRANSKY, J.E., SPRUNG, C.L; DOUGLAS, I.S. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, Philadelphia, v. 41, n. 2, p. 50-637, 2013

FUCHS, F.D.; Wannmacher, L. **Farmacologia clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

GARNACHO-MONTERO, J.; GUTIÉRREZ-PIZARAYA, A.; ESCORRESCA-ORTEGA, A.; CORCIA-PALOMO, Y.; FERNANDEZ-DELGADO, E.; HERRERA-MELERO, I; De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. **Intensive Care Med**. 2014;40(1):32-40

KAPOOR, G.; SAIGAL, S. De-escalation in severe sepsis: still an important part of our armamentarium against antimicrobial resistance. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 40, n. 10, p. 11, 2014.

LEONE, M.; BECHIS, C.; BAUMSTARCK, K.; LEFRANT, J.Y.; ALBANÈSE, J.; JABER, S.; LEPAPE, A.; CONSTANTIN, J.M; PAPAIZIAN, L.; BRUDER N, ALLAOUCHICHE, B; BÉZULIER, K.; ANTONINI, F.; TEXTORIS, J.; MARTIN, C.; Network Investigators. Deescalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 40, n. 10, p. 1399-140, 2014.

LIU, P. *et al.* Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016.

MARQUET, K. *et al.* Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, London , v. 19, n. 1, 2015.

MORAES, R. B.; GUILLEN, J. A. V.; ZABALETA, W. J. C.; BORGES, F. K. Descalonamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 28, n.3, p.315-322, 2016.

MOREL, J.; CASOETTO, J.; JOSPÉ, R.; AUBERT, G.; TERRANA, R.; DUMONT, A. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. . **Critical Care**, London, v. 14, n. 6, p. R225, 2010

MUTTERS, N. T. *et al.* Use of evidence-based recommendations in an antibiotic care bundle for the intensive care unit. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam , v. 51, n. 1, p. 65–70, 2018.

NÓBREGA, M. D. S.; RODRIGUES, J.; PEREIRA, M. S. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, v. 15, n. 3, p. 696–703, 2013.

ROSSI, D. J. *et al.* Evolução da resistência de *Klebsiella pneumoniae* no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 36, n. 1Supl,p. 267– 274, 2015.

SANTOS, R. G.; JESUS, I. S. DE. Prescriptions of restricted use antimicrobials. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.7, n.1 8-12, jan./mar. 2016..

SILVA, B.N.; ANDRIOLO, R.B.; ATALLAH, A.N.; SALOMÃO, R.; De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 3, 2013.:CD007934.

SINGH, N.; ROGERS, P.; ATWOOD, C.W. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, São Paulo, v.162, n. 2, Pt 1, p.:505-11,2000;

## APÊNDICES

### Apêndice A – Formulário de coleta de dados

<b>FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS</b>		
<b>Código do paciente:</b>	<b>Registro:</b>	<b>Mês/Ano:</b>
<b>Idade:</b>	<b>Sexo:</b> (1)F (2)M	<b>Setor:</b> (1) C. Médica (2) C. Cirúrgica (3) Pediatria (4) UTI
<b>Tratamento inicial com Pipe/Tazo:</b> (1)Empírico (2)Baseado em exame microbiológico		<b>Tempo de uso:</b>
<b>Tipo de Infecção:</b> (1)Comunitária (2)Hospitalar		
<b>Indicação clínica</b>		
(1)Infecções do trato respiratório inferior	(6)Infecções do trato urinário (complicada ou não complicada)	
(2)Infecções intra-abdominais	(7)Infecções da pele e tecidos moles	
(3)Septicemia bacteriana	(8)Infecções ginecológicas	
(4)Infecções neutropenic as febris	(9)Infecções osteoarticulares	
(5)Infecções polimicrobianas	(10) Outras Infecções	
<b>Sítio de coleta:</b>		
(1)Biópsia	(4)Cateter	(7)Secreção respiratória
(2)Líquido ascítico	(5)secreção abscesso	(8)Líquor
(3)sangue	(6)Urina	(9)Ferida operatória
		(10) Outro
<b>Geme Isolado:</b> _____		
<b>Sensibilidade:</b> _____		
(1) Acinetobacterbaumanni	(1) RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS	
(2) Acinetobacterspp	(2) SENSÍVEL A CARBAPENEMICOS	
(3) Cândida albicans	(3) RESISTENTE A CARBAPENEMICOS E CEFALOSPORINA DE 4ª	
(4) Candida não-albicans	(4) SENSÍVEL A CARBAPENEMICOS E CEFALOSPORINA DE 4ª	
(5) Enterobacterspp	(5) SENSÍVEL A CARBAPENEMICOS E RESISTENTE A CEFALOSPORINA DE 4ª	
(6) Enterococcuspp	(6) RESISTENTE A VANCOMICINA	
(7) Enterococcusfaecalis	(7) SENSÍVEL A VANCOMICINA	
(8) Enterococcusfaecium	(8) RESISTENTE A CARBAPENEMICOS E A CEFALOSPORINA DE 3ª E/OU 4ª	
(9) Escherichia coli	(9) SENSÍVEL A CARBAPENEMICOS E A CEFALOSPORINA DE 3ª E/OU 4ª	
(10) Klebsiellapneumoniae	(10) SEN SÍVEL A CARBAPENEMICOS E RESISTENTE A CEFALOSPORINA DE 3ª E/OU 4ª	
(11) Serratiaspp	(11) RESISTENTE A VANCOMICINA E OXACILINA	
(12) Pseudomonas aeruginosa	(12) SEN SÍVEL A VANCOMICINA E OXACILINA	
(13) Staphylococcus aureus	(13) SEN SÍVEL A VANCOMICINA E RESISTENTE A OXACILINA	
(14) Staphylococcuscoagulase negativo	(14) SEN SÍVEL A CARBAPENÊMICOS E CEFALOSPORINA DE 4ª E INTERMEDIÁRIO A CEFALOSPORINA DE 3ª	
(15) Outro	(15) NÃO SE APLICA	
(16) Não houve crescimento	*Carbapenêmicos: ertapenem, imipenem, meropenem	
(17) Não se aplica	*Cefalosporina 3ª: ceftriaxone	
	*Cefalosporina 4ª: cefepime	
<b>Parecer da CCIH:</b> _____	<b>Ajuste (se desfavorável):</b>	<b>Tempo até o ajuste (dias):</b>
(1)Favorável		
(2)Desfavorável		

Apêndice B - Comitê de Ética em Pesquisa - Cep/Uffs Termo de  
Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFFS TERMO DE CONSENTIMENTO  
LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)  
SOLICITAÇÃO DE DISPENSA**

**DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA  
PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL**

Esta pesquisa será desenvolvida por Fernanda Figueiredo Casaes, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação do Professor Me. Felipe Antonio Girardi.

O estudo é do tipo observacional, transversal descritivo e retrospectivo. Será realizado no período de Agosto a Dezembro de 2018 no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF em Passo Fundo – RS.

A população do estudo é composta por todos os pacientes que utilizaram o medicamento Piperacilina/Tazobactam para tratamento, sem distinção do tipo da de infecção ou ala de internação. A amostra não probabilística, selecionada por conveniência, será constituída por todos os pacientes que o medicamento no período de agosto de 2017 a julho de 2018. **A pesquisa se dará apenas pela análise de prontuários eletrônicos, sem contato direto com pacientes.**

Em atendimento à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e considerando que a coleta de dados será realizada sem contato direto com os pacientes, apenas por análise de prontuários, **a equipe solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.** Além disso, os pesquisadores apresentam o Termo de compromisso para utilização de dados de arquivo (Apêndice C).

Passo Fundo, 20 de julho de 2018 Prof. Msc. Felipe Antônio Girardi

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

## Apêndice C - Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

**Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS****TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO****DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA  
PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL**

Os pesquisadores abaixo comprometem-se a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados dos Serviços e do Arquivo Médico do Hospital da Cidade de Passo Fundo - HCPF, garantindo a confidencialidade dos pacientes. Concordam, igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Passo Fundo, 20 de julho de 2018

Nome do Pesquisador	Assinatura
Felipe Antonio Girardi	
Fernanda Figueiredo Casaes	

## 2.1 RELATÓRIO DE PESQUISA

### 2.2.1. APRESENTAÇÃO

O projeto de pesquisa foi desenvolvido na Disciplina de Pesquisa em Saúde, no primeiro semestre de 2018, sob a orientação do Prof.Msc. Felipe Girardi. O presente estudo avaliou retrospectivamente os prontuários de pacientes submetidos à terapia antimicrobiana com PIP-TZ, com ênfase nos resultados dos exames microbiológicos (cultura, identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos - TSA). Os pacientes selecionados foram atendidos no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (que no início do projeto atendia pelo nome de Hospital da Cidade de Passo Fundo).

### 2.2.2. DESENVOLVIMENTO

Ao ser concluído, o projeto foi submetido à avaliação da Coordenação de Ensino e Pesquisa Acadêmica do HCPF, no dia vinte de julho de 2018, ele foi aprovado dia seis de agosto do mesmo ano. Após aprovação, foi emitido pela comissão competente o Parecer e Autorização sobre Projeto de Pesquisa, sendo também solicitada a entrega do Projeto de Pesquisa impresso e por endereço eletrônico no formato PDF; Termo de Compromisso de Devolução Científica, assinado; Cópia da Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa juntamente com a relação de nomes dos participantes; Apólice de Seguro contra acidentes pessoais com o período da aplicação da pesquisa de todos os participantes que realizarão a coleta de dados.

A partir do recebimento da autorização do local de pesquisa, foi possível submeter o projeto à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul. A submissão foi realizada no dia quinze de agosto de 2018, na Disciplina de TCC I. Após quinze dias, no dia 30 de agosto, foi liberado o primeiro parecer que trouxe em seu conteúdo duas pendências, na qual foi solicitado o envio do termo de compromisso para o uso de dados em arquivos, além de solicitarem a correção do período em que se encontrava a amostra, que após a correção será de 01 de julho de 2017 a 01 de

julho de 2018. A pendência foi enviada por meio de carta específica no dia 31 de agosto de 2018 e aprovado sem pendências dia onze de setembro.

No dia quatro de outubro foram entregues todos os documentos solicitados pelo HCPF e no dia vinte e dois foram liberados login e para o acesso aos sistemas operados neste hospital. No que diz respeito a população, constatou-se que 1164 pacientes haviam utilizado PIP-TZ no período supracitado. Com isso, e com base em estudos recentes que foram realizados por meio de amostras populacionais (LIU, 2017; DANTAS, 2014), decidiu-se realizar cálculo amostral, semelhante a desses estudos, para determinar a base de dados a ser estudada. De modo a garantir que os achados expressassem de maneira confiável o conjunto dos dados, foi realizado o cálculo amostral com nível de confiança de 99%, margem de erro de 5%, e heterogeneidade de 80%, resultando em uma amostra calculada em 312 prontuários de pacientes tratados com o PIP-TZ, por meio da calculadora amostral Comento. A escolha dos prontuários se deu por meio de um programa de sorteios de números aleatórios (Sorteador).

Além disso, o formulário de coleta de dados (anexo 1) foi revisto de acordo com os dados disponíveis no sistema utilizado pelo HCPF, a fim de contemplar uma maior quantidade de informações úteis a respeito do modo de utilização do antibiótico Piperacilina-Tazobactam no Hospital. A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora deste artigo nos meses de outubro a dezembro de 2018. O acesso aos prontuários ocorreu na sede do HCPF e os dados obtidos eram referentes as prescrições de medicamentos e resultados de exames laboratoriais.

As informações foram digitadas em duplicidade e organizadas com o auxílio do Microsoft Excel e, posteriormente, os dados foram processados no software R-project, versão 3.5.3, para a realização das análises estatísticas. Os dados estão apresentados em tabelas, com média e desvio padrão, quando cabível. As variáveis foram comparadas por meio de testes numéricos e categóricos citados durante o texto, adotando-se um nível de significância de 5%, nas situações pertinentes.

### 2.2.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a finalização do projeto deu-se início a confecção do Artigo Científico intitulado, Prevalência e adequação antimicrobiana das prescrições de piperacilina/tazobactam em um hospital geral, formatada segundo as diretrizes aos

autores para submissão de artigo em revista Journal of Infection Control, disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/index>.

## REFERÊNCIAS

DANTAS, J. O. *et al.* Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário. **Journal of Infection Control**, London, v. 4, n. 2, p. 39–48, 2015.

LIU, P. *et al.* Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. **BMC Infectious Diseases**, New York, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016.

## APÊNDICES

### Apêndice A – Formulário de coleta de dados

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS					
Código do Paciente:		Data internação:		(1) Alta (2) Óbito - Data	
Idade:	Sexo: (1)F (2)M	Setor: (1) C. Médica (2) C. Cirúrgica (3) Pediatria (4) UTI (5) Onco			
CID:					
Tratamento inicial com Pipe/Tazo: (1) Empírico (2) Baseado em exame microbiológico				Amp-dia:	
Momento da escolha da Pipe/Tazo: (1) Primeira escolha (2) Na troca de terapia med.					
Início/Fim com Pipe/Tazo:		à		Total utilizado:	
Terapia anterior:		Troca:			
Sítio de coleta:					
(1) Cateter (ponta ou secreção)		(5) Secreção respiratória		(9) Outros	
(2) Líquido ascítico		(6) Secreção abscesso		(10) Exame não solicitado	
(3) Sangue braço		(7) Urina		(11) Não se aplica	
(4) Ferida não op		(8) Ferida operatória		(12) Escarro cateter	
Germe Isolado:		Antibióticos Testados:			
(1) <i>Acinetobacter baumannii</i>		(1) Sensível à Piperacilina/Tazobactam		(19) Sensível à Cefepime	
(2) <i>Acinetobacter spp</i>		(2) Resistentes à Piperacilina/Tazobactam		(20) Resistentes à Cefepime	
(3) <i>Citrobacter spp</i>		(3) Sensível à Amoxicilina/Cavulonato		(21) Sensível à Ciprofloxacina	
(4) <i>Enterobacter spp</i>		(4) Resistentes à Amoxicilina/Cavulonato		(22) Resistentes à Ciprofloxacina	
(5) <i>Escherichia coli</i>		(5) Sensível à Ampicilina		(23) Sensível à Levofloxacina	
(6) <i>Klebsiella pneumoniae</i>		(6) Resistentes à Ampicilina		(24) Resistentes à Levofloxacina	
(7) <i>Klebsiella spp</i>		(7) Sensível à Ampicilina/Sulbactam		(25) Sensível à Gentamicina	
(8) <i>Proteus mirabilis</i>		(8) Resistentes à Ampicilina/Sulbactam		(26) Resistentes à Gentamicina	
(9) <i>Proteus vulgaris</i>		(9) Sensível à Cefalosporina 1ª G		(27) Sensível à Amicacina	
(10) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		(10) Resistentes à Cefalosporina 1ª G		(28) Resistentes à Amicacina	
(11) <i>Serratia spp</i>		(11) Sensível à Cefuroxima		(29) Sensível à Imipenem-cilastatina	
(12) <i>S. maltophilia</i>		(12) Resistentes à Cefuroxima		(30) Resistentes à Imipenem-cilastatina	
(13) CG+		(13) Sensível à Ceftazidima		(31) Sensível à Meropenem	
(14) <i>Moraxella spp</i>		(14) Resistentes à Ceftazidima		(32) Resistentes à Meropenem	
(15) Não houve crescimento		(15) Sensível à Cefotaxima		(33) Sensível à Sulfametoaxazol/Trimetopim	
(16) Não se aplica		(16) Resistentes à Cefotaxima		(34) Resistentes à Sulfa/Trimetopim	
		(17) Sensível à Ceftriaxona		(35) Sensível à Outros	
		(18) Resistentes à Ceftriaxona		(36) Resistentes à Outros	
				(37) Não se aplica	
1-ATB	Cultura	2-ATB	Cultura	Tempo ajuste ou suspensão a partir do resultado cultura:	Tempo ajuste ou suspensão a partir do Resultado antibiograma:
Início (1)	Início (1)	Início (1)	Início (1)	Ajuste: _____	Ajuste: _____
Troca (2)	Troca (2)	Troca (2)	Troca (2)		
S. Coleta ( )	S. Coleta ( )	S. Coleta ( )	S. Coleta ( )		
Data solicitação:	Data solicitação:	Data solicitação:	Data solicitação:		
Data liberação:	Data liberação:	Data liberação:	Data liberação:		

### 3. ARTIGO CIENTÍFICO

**Prevalência e adequação antimicrobiana das prescrições de piperacilina/tazobactam em um hospital geral**

**Antimicrobial prevalence and adequacy of piperacillin / tazobactam prescriptions in a general hospital**

**Prevalencia e adecuación antimicrobiana de las prescripciones de piperacilina / tazobactam en un hospital general**

Fernanda Figueiredo Casaes<sup>1</sup>

Felipe Antonio Girardi<sup>2</sup>

Darlan Martins Lara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil  
Endereço: Rua Nascimento Vargas, 905, Annes, Passo Fundo Brasil  
Fone: (54) 98433-5369

[fernandafcasaes@hotmail.com](mailto:fernandafcasaes@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

#### RESUMO

**Justificativa e objetivos:** o uso inadequado de antibióticos induz resistência a antimicrobianos (RA) e aumenta os custos hospitalares, o que está associado ao uso inadequado de antibióticos. Neste estudo, objetivou-se estimar a prevalência da prescrição do antimicrobiano Piperacilina/Tazobactam (PIP-TZ), bem como sua adequação perante exames laboratoriais. **Métodos:** este estudo transversal, descritivo e analítico, analisou os prontuários de paciente submetidos à terapia antimicrobiana com PIP-TZ, no período de julho de 2017 a julho de 2018, em um hospital geral do interior do Rio Grande do Sul. **Resultados:** encontrou-se 33% de resistência antimicrobiana (RA) ao PIP-TZ; as prescrições empíricas representaram quase 95% dos casos; 16% dos pacientes não tiveram material coletado para cultura microbiológica. A análise do tempo de internação hospitalar mostra nítida relação com os dias transcorridos entre o resultado da cultura/TSA e o adequado ajuste do tratamento, pois, quando esta medida foi adotada no dia 1, a média de internação foi de 14 dias, subindo para 25 dias quando o tratamento foi ajustado do dia 6 em diante. **Discussão:** este estudo descreve alto índice de uso de antimicrobianos de amplo espectro e elevado tempo para ajuste das terapias, o que reflete em aumento no tempo de internação e altas taxas de resistência bacteriana. Este estudo reafirma a necessidade de educação médica permanente e atuação intensa e ativa da CCIH, visando ao uso mais criterioso de antimicrobianos de amplo espectro e buscando a otimização de indicadores clínicos e de custos.

**DESCRITORES:** Antibiótico. Piperacilina. Prescrições de medicamentos. Serviço de controle de infecção hospitalar.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** inappropriate use of antibiotics induces antimicrobial resistance (AR) and increases hospital costs, which is associated with inadequate use of antibiotics. The aim of this study was to estimate the prevalence of the antimicrobial agent Piperacillin / Tazobactam (PIP-TZ), as well as its suitability for laboratory tests. **Methods:** This cross-sectional, descriptive and analytical study analyzed the medical records of patients submitted to antimicrobial therapy with PIP-TZ, from July 2017 to July 2018, in a general hospital in the countryside of Rio Grande do Sul. **Results:** 33% of antimicrobial resistance (RA) to PIP-TZ was found; the empirical prescriptions represented almost 95% of the cases; 16% of the patients had no material obtained for microbiological culture. The analysis on the length of hospital stay shows a clear relationship with the days elapsed between the culture result / TSA and the appropriate treatment adjustment, because when this measure was adopted on day 1, the mean length of hospitalization was 14 days, rising to 25 days when treatment was adjusted from day 6 onwards. **Discussion:** This study describes a high rate of use of broad spectrum antimicrobials and a long time to adjust therapies, which reflects an increase in the length of hospital stay and high rates of bacterial resistance. This study reaffirms the need for medical education permanent and active action of the CCIH, aiming at the more judicious use of broad spectrum antimicrobials and seeking the optimization of clinical and cost indicators.

**KEYWORDS:** Antibiotic. Piperacillin. Prescriptions of medicines. Hospital infection control service.

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** el uso inadecuado de antibióticos induce resistencia a antimicrobianos (RA) y aumenta los costos hospitalarios, lo que está asociado al uso inadecuado de antibióticos. En este estudio, se objetivó estimar la prevalencia de la prescripción del antimicrobiano Piperacilina / Tazobactam (PIP-TZ), así como su adecuación ante exámenes de laboratorio. **Métodos:** este estudio transversal, descriptivo y analítico, analizó los prontuarios de paciente sometidos a la terapia antimicrobiana con PIP-TZ, en el período de julio de 2017 a julio de 2018, en un hospital general del interior del Río Grande del Sur. **Resultados:** el 33% de resistencia antimicrobiana (RA) al PIP-TZ; las prescripciones empíricas representaron casi el 95% de los casos; El 16% de los pacientes no tuvieron material recogido para cultivo microbiológico. El análisis del tiempo de internación hospitalaria muestra nítida relación con los días transcurridos entre el resultado de la cultura / TSA y el adecuado ajuste del tratamiento, pues, cuando esta medida fue adoptada el día 1, el promedio de internación fue de 14 días, 25 días cuando el tratamiento fue ajustado del día 6 en adelante. **Discusión:** este estudio describe un alto índice de uso de antimicrobianos de amplio espectro y alto tiempo para el ajuste de las terapias, lo que refleja un aumento en el tiempo de internación y altas tasas de resistencia bacteriana. Este estudio reafirma la necesidad de educación médica permanente y actuación intensa y activa de la CCIH, buscando el uso más criterioso de antimicrobianos de amplio espectro y buscando la optimización de indicadores clínicos y de costos.

**PALABRAS CLAVE:** Antibiótico. Piperacilina. Prescripciones de medicamentos. Servicio de control de infección hospitalaria.

## INTRODUÇÃO

A expansão dos padrões da RA, somada a uma estagnação na produção de novos antibióticos é considerada um dos maiores problemas na saúde global<sup>1</sup>. Apesar de ocorrer naturalmente, o problema tem se acelerado e agravado tanto pelo uso inadvertido de antimicrobianos na automedicação, quanto por inadequações nas prescrições médicas, máxime, na utilização dos antibióticos de amplo espectro<sup>2,3</sup>.

A RA ocorre pelo intercâmbio de material genético por intermédio de plasmídeos. Muitos são os elementos intrínsecos e extrínsecos que contribuem para este fenômeno, como pressão seletiva, produção de enzimas inibitórias, além de desenvolvimento de bombas de efluxo de fármacos<sup>4</sup>. Estima-se que em 2050 a RA será responsável por 10 milhões de mortes por ano, superando o câncer, e acarretará um prejuízo de cem trilhões de dólares<sup>1</sup>.

Para infecções graves e na ausência de resultados laboratoriais, deve-se buscar o uso precoce de antibióticos de espectro estendido, visando cobrir os prováveis patógenos causadores da infecção. No entanto, após os resultados de cultura e isolamento, quando possível, a terapia antimicrobiana deve ser descalonada, otimizando custos e resultados clínicos<sup>5,6</sup>.

O descalonamento é definido como o estreitamento do espectro antimicrobiano orientado pela suscetibilidade do agente etiológico. Trata-se de uma conduta segura, associada a desfechos clínicos favoráveis. Ainda, seus benefícios antecipados incluem: melhoria nos perfis de RA, redução nos eventos adversos relacionados a antibióticos e economia substancial nos custos<sup>2,3,5,6</sup>.

O PIP-TZ, por ser um dos antibióticos de amplo espectro mais prescritos em âmbito hospitalar, merece destaque<sup>7</sup>. Essa associação apresenta atividade antibacteriana extensa, incluindo bactérias gram-positivas (G+) e bactérias gram negativas (G-), tanto aeróbias quanto anaeróbias, mantém atividade *in vitro* contra uma gama de produtores de betalactamase, inclusive em espectro estendido quando se trata de *Enterobacteriaceae*, que expressam esse mecanismo de resistência<sup>4</sup>. Ademais, é um medicamento reservado ao uso intra-hospitalar ou a estabelecimentos com suporte apropriado para sua infusão endovenosa<sup>7</sup>.

Desta forma, é imperioso a instituição de protocolos rígidos que estabeleçam tanto os critérios de indicações empíricas, quanto normas para correta adequação dos antimicrobianos<sup>8</sup>. No Brasil, existe a obrigatoriedade da atuação das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), com múltiplas atribuições no controle do uso de antimicrobianos. No hospital onde foi desenvolvido este estudo, durante o período descrito, a

CCIH estava em processo de adaptação e implementação de protocolos voltados a orientar o trabalho médico quanto ao uso de antibióticos de amplo espectro.

## MÉTODOS

O presente artigo teve seu projeto confeccionado no primeiro semestre de 2018 e foi aceito pelo CEP em agosto do mesmo ano. Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, que avaliou retrospectivamente os prontuários de pacientes submetidos à terapia antimicrobiana com PIP-TZ, com ênfase nos resultados dos exames microbiológicos (cultura, identificação e teste de sensibilidade a antimicrobianos - TSA). Foi realizado em um hospital geral de ensino, Hospital de Clínicas de Passo Fundo - HCPF, que conta com 300 leitos em diversas especialidades, tendo uma unidade de terapia intensiva com 20 leitos. Os dados coletados são referentes ao período de julho de 2017 a julho de 2018.

No período estipulado pelos pesquisadores o HCPF realizou 19.697 internações, o antibiótico PIP-TZ foi prescrito para tratar 1.164 pacientes. Para determinar a base de dados a ser estudada, de modo a garantir que os achados expressassem de maneira confiável o conjunto dos dados, foi realizado o cálculo amostral com nível de confiança de 99%, margem de erro de 5%, e heterogeneidade de 80%, resultando em uma amostra calculada em 312 prontuários de pacientes tratados com o PIP-TZ, por meio da calculadora amostral Comento.

A escolha dos prontuários se deu por meio de um programa de sorteios de números aleatórios (Sorteador). As informações foram digitadas em duplicidade e organizadas com o auxílio do Microsoft Excel e, posteriormente, os dados foram processados no software R-project, versão 3.5.3, para a realização das análises estatísticas. Os dados estão apresentados em tabelas e no texto, com média e desvio padrão, quando cabível. As variáveis foram comparadas por meio de testes numéricos e categóricos citados durante o texto, adotando-se um nível de significância de 5%, nas situações pertinentes.

Para a coleta de dados, o instrumento utilizado foi uma ficha estruturada, previamente elaborada pelos pesquisadores, contendo código do paciente, idade, sexo, data do início e término da internação, setor de internação no momento da alta ou óbito, terapia antimicrobiana utilizada antes e depois do PIP-TZ, total de dias de utilização do PIP-TZ, quantidade total de ampolas utilizadas (piperacilina sódica 2,25g + tazobactam sódico 4,5 g), germes isolados na cultura, sensibilidade/resistência aos antibióticos no TSA, data da solicitação e resultado dos exames (cultura e TSA), tempo para ajuste do tratamento

antimicrobiano após a liberação dos laudos dos exames microbiológicos. Além disso, é importante destacar que os marcadores clínicos não foram controlados neste estudo.

## RESULTADOS

A análise descritiva das variáveis sociodemográficas revela uma maior prevalência de pacientes do sexo masculino (60,9%). A idade média  $\pm$  desvio padrão da amostra foi de 62,47 DP $\pm$  16,76 anos. Observando a faixa etária, constata-se que a população pediátrica (menores de 12 anos) representa menos de 3% (9) da amostra e que os indivíduos com mais de 60 anos representaram mais de 50% da população estudada.

Na análise descritiva das variáveis clínicas, aproximadamente 69% (215) dos pacientes obtiveram alta hospitalar. Quando segregamos para avaliar os óbitos nos pacientes de acordo com seu sexo, verifica-se que 27% das pacientes do sexo feminino e 63% do sexo masculino foram a óbito. Quanto ao setor de internação no momento da alta ou óbito, observa-se que 71,9% dos pacientes se encontravam na Clínica Médica ou na Clínica Cirúrgica, com 21,2%.

O tempo médio de internação dos pacientes foi de 22,5 dias DP $\pm$  21,86 em todos os setores analisados do hospital. O tempo médio de uso de PIP-TZ foi de 9,8 dias DP $\pm$  30. Considerando as variações posológicas possíveis para este antibiótico, os pacientes receberam 3,8 ampolas por dia e 34,8 ampolas, em média, ao final do tratamento.

Do total de pacientes tratados com PIP-TZ (312), grande parte 94,5% (295), foi de forma empírica, sendo que em mais da metade destes pacientes o PIP-TZ foi primeira escolha. Um total de 12,5% doentes (39) na população do estudo não tinham amostras de cultura microbiológica obtidos durante o período em que utilizou o PIP-TZ. A solicitação médica de cultura e TSA foi realizada antes do início da terapia antimicrobiana em apenas 22,7% dos casos em estudo, em 61,2%, a solicitação ocorreu no mesmo dia do início da terapia e 3,5% as culturas foram coletadas tardiamente.

No que se refere aos resultados das 273 amostras liberadas pelo laboratório de análises clínicas, observou-se que 45,7% (125 amostras) apresentaram isolamento de pelo menos uma bactéria. Avaliando os resultados das mesmas, atribui-se as amostras, inclusive as dos pacientes tratados com base em exames, quatro desfechos: 1- Resistentes ao PIP-TZ (22,4% das amostras); 2- Existe a possibilidade de deslocamento para antibióticos de menor espectro (36,8%); 3- PIP-TZ não é o mais indicado, por se tratar de bactéria G+ multissensíveis (36%). 4- Possibilidade de troca apenas para antibióticos restritos (2,4%). Tais classificações estão de

acordo com as recomendações internacionais do Guia Sanford associados a características da flora prevalente do hospital.

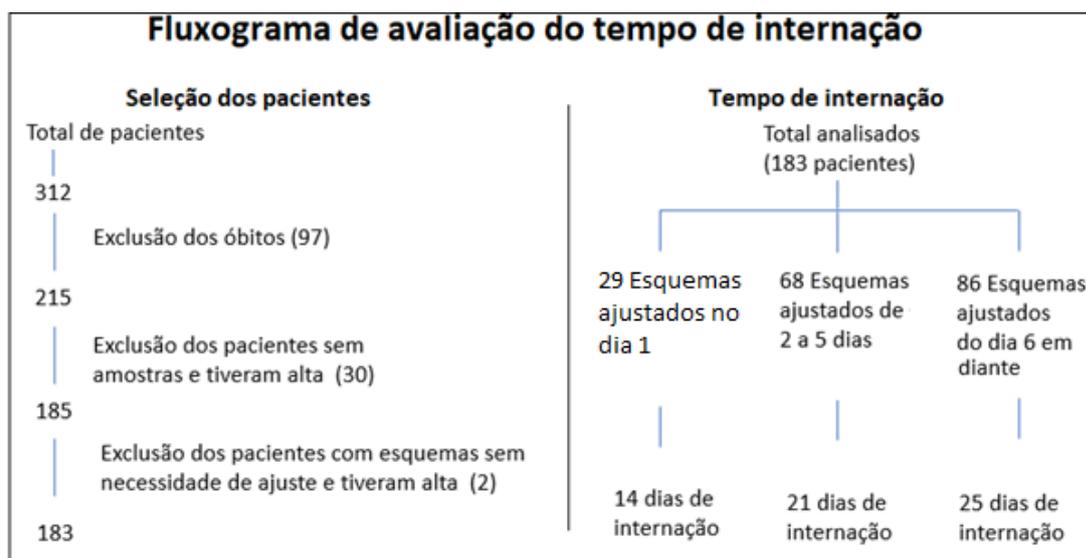
Outro fato importante é o descalonamento ou adequação do medicamento após os resultados dos exames microbiológicos. A tabela 1 resume os períodos referentes ao tempo de demora para alteração da conduta após o exame ser liberado. Para tais cálculos, do total (312), excluiu-se 39 pacientes que não contaram com averiguações laboratoriais e 44 pacientes que foram a óbito enquanto utilizavam o PIP-TZ, impossibilitando avaliar o tempo de ajuste.

**Tabela 1.** Caracterização do tempo para ajuste da terapia após resultado dos exames microbiológicos. Passo Fundo, RS, 2019 (n=229).

Variável		N	%
Tempo para ajuste após a cultura	No dia 1	39	17,0
	Dias 2 a 5	87	38,0
	Dia 6 em diante	103	45,0
Tempo para ajuste após o TSA	No dia 1	94	41,0
	Dias 2 a 5	63	27,5
	Dia 6 em diante	72	31,5

Observa-se que apenas 17% (39) dos casos apresentaram alteração na conduta no dia 1. As alterações após o resultado de cultura e TSA realizadas em até cinco dias aconteceram em 55% (126) e 68,5% (157) dos casos.

A figura 1 demonstra como os pacientes foram selecionados a fim de analisar se o período de internação dos pacientes é influenciado pelo tempo que o prescritor leva para ajustar a medicação.

**Figura 1.** Fluxograma de avaliação do tempo de internação. Passo Fundo, RS, 2019 (n=183).

Apenas os pacientes que contaram com averiguações laboratoriais e que tiveram alta hospitalar como desfecho do tratamento foram considerados (127 excluídos). Além disso, mais dois pacientes foram retirados, pois o PIP-TZ era a primeira indicação e não havia possibilidade de descalonamento. Assim, perfizeram 183 pacientes (Figura 1).

**Tabela 2.** Caracterização do tempo para alteração do tratamento após os resultados laboratoriais e sua relação com o tempo de internação. Passo Fundo, RS, 2019 (n=183).

Variável		N	%	Tempo de internação (dias)
Tempo após a cultura	No dia 1	29	16,2	14,1*
	Dias 2 a 5	68	37,3	21,1
	Dia 6 em diante	86	46,5	25,2*
Tempo após o TSA	No dia 1	76	41,6	18,9
	Dias 2 a 5	44	24,3	20,6
	Dia 6 em diante	63	34,1	26,5

\* O Teste de Turkey revelou p- 0,026.

Ao relacionar o tempo de internação hospitalar com os dias transcorridos entre o resultado da cultura/TSA e o adequado ajuste do tratamento, o Teste ANOVA realizado revelou um resultado significativo (p- valor 0,033). Quando esta medida foi adotada no dia 1, a média de internação foi de 14 dias; subindo para 21 dias quando o tratamento foi ajustado nos dias 2 a 5; e para 25 dias quando o ajuste do dia 6 em diante (figura 1).

A tabela 3 diz respeito a avaliação do tempo de alteração da terapia diante de bactérias resistentes ao PIP-TZ de acordo com o exame de TSA.

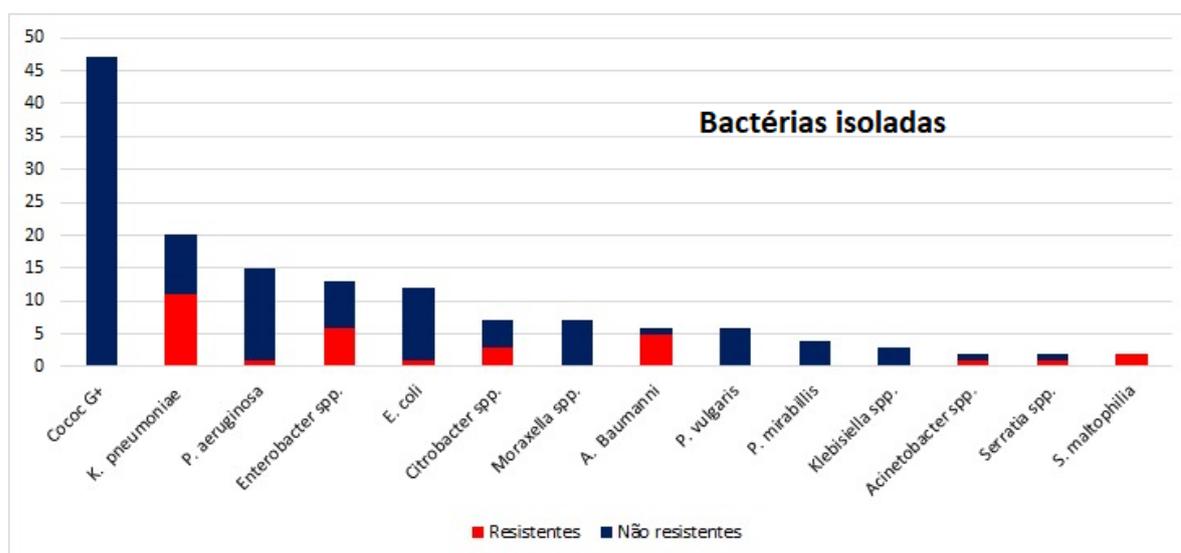
**Tabela 3.** Caracterização do tempo para alteração dos pacientes com microrganismos resistentes ao PIP-TZ. Passo Fundo, RS, 2019 (n=28).

Variável		n	%
Tempo após a cultura	No dia 1	6	30,0
	Dias 2 a 5	9	45,0
	Dia 6 em diante	5	25,0
Tempo após o TSA	No dia 1	11	55,0
	Dias 2 a 5	5	25,0
	Dia 6 em diante	4	20,0

Quanto aos microrganismos resistentes das 28 amostras citadas na tabela 3, constata-se uma mortalidade de 28,6%, sendo que 7 pacientes faleceram até um dia depois do resultado da cultura e do TSA e um paciente faleceu após 10 dias do resultado do TSA. Outra observação interessante é que um percentual de 45% dos casos demorou mais de 24 horas para alterar o esquema terapêutico perante a RA ao PIP-TZ.

A figura 2 mostra a frequência de isolamento das bactérias nas culturas solicitadas, bem como o percentual de resistência ao PIP-TZ.

**Figura 2.** Perfil das bactérias isoladas nos exames microbiológicos. Passo Fundo, RS, 2019 (n=146).



O total de bactérias isoladas em 125 amostras foi de 146, dessas, 94 passaram por avaliação de resistência ao PIP-TZ no exame de TSA, o que revelou 33% das amostras resistentes ao PIP-TZ. A bactéria com maior resistência ao PIP-TZ foi a *S. maltophilia* (100%), seguida da *A. baumannii* com 83,3%.

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento da RA gera uma série de consequências diretas e indiretas que comprometem toda população, como prolongamento da doença, aumento da taxa de mortalidade, permanência prolongada em ambiente hospitalar e a ineficácia de tratamentos preventivos<sup>1</sup>. Neste estudo mais de 95% das terapias antimicrobianas realizadas com PIP-TZ aconteceram de maneira empírica. Em outros estudos foram encontradas taxas que variam entre 86%<sup>7</sup> e 91%<sup>10</sup>, porém nesses estudos estão inclusos todos os medicamentos de uso restrito, padronizados pela CCIH dos respectivos estabelecimentos, indicando uma frequência de uso empírico de PIP-TZ muito elevada no HCPF.

Em 56% das prescrições do PIP-TZ este antibiótico foi selecionado como primeira escolha. Confrontando esse dado com as recomendações internacionais para escolha inicial da terapia antimicrobiana baseada no sítio provável de infecção, observou-se que de 450 tipos de infecções, o uso do PIP-TZ como primeira alternativa é descrito em menos 7% delas, dentre as quais destacam-se, doenças relacionadas à vesícula biliar, flebite pélvica séptica, ITU relacionada à cateteres e com complicações, choque séptico ameaçador da vida, entre outros.

Ao observar os tratamentos baseados em exames microbiológicos, das bactérias previamente isoladas nas culturas, constatou-se que apenas seis das dezoito prescrições (33,3%) estavam de acordo com as recomendações do Guia Sanford para agentes antimicrobianos recomendados contra bactérias selecionadas (*Pseudomonas sp*, *Proteus sp*, *Serratia*, *B. fragilis*, *Bacterioides sp*, *Morganella sp*, *Providência sp* e *Serratia marcescens*). Além disso, todas as bactérias isoladas previamente eram sensíveis a mais de um antibiótico de menor espectro. Quando se trata do total de amostras com microrganismos isolados (125), 81,51% estariam inicialmente prescritos de maneira não recomendada<sup>9</sup>. Dos 18,49% (27) prescritos de acordo com as recomendações, em apenas três deles não seria possível o descalonamento, pois selecionaram bactérias sensíveis apenas aos antibióticos também de uso restrito (carbapenêmicos e aminoglicosídeos).

Na literatura, podem ser encontrados diversos exemplos do uso inadequado de antimicrobianos. Estudo de revisão e metanálise recente descreveu o uso empírico inadequado

de antibióticos em uma faixa que variava entre 14% e 79% e forneceu evidências de que o uso inadequado de antibióticos empíricos aumenta a mortalidade em 30 dias intra-hospitalar em pacientes com infecção grave<sup>11</sup>. Outro estudo também evidenciou uma taxa acima de 30% de prescrições inadequadas<sup>10</sup>.

Como a CCIH do HCPF está passando por uma adaptação, não havia protocolo que exigisse que os prescritores justificassem o uso de antimicrobianos de uso restrito, como o PIP-TZ, bem como que regesse seu ajuste. Do total (312), 16% dos pacientes não contaram com a realização de exames microbiológicos durante o tratamento com PIP-TZ ou esses exames se deram de maneira tardia. Do total de pacientes que contaram com averiguações laboratoriais durante o tratamento com o PIP-TZ (273), uma parcela mínima, 17,0% e 23,8% no que diz respeito a culturas negativas vs positivas tiveram ajustes no primeiro dia. Ademais, quando se tratava de bactérias resistentes ao PIP-TZ, 45% destes não tiveram seu tratamento alterado no dia 1. O estudo de Liu e colaboradores 2017, em que a terapia inicial era com PIP-TZ e Vancomicina, revela que 38% de descalonamento ocorreu de forma precoce (entre 0 e 24 horas após o resultado da cultura), sendo esse o intervalo com maior proporção de descalonamento.

Da totalidade de pacientes que contaram com averiguações laboratoriais em seu tratamento (273), apenas 55 e 57% (culturas positivas vs culturas negativas) dos tratamentos foram ajustados em até 5 dias. Um estudo, com 240 pacientes, avaliados quanto a proporção de pacientes com tratamentos descalonado em até 4 dias com culturas positivas vs negativas foi de 71 e 72%, respectivamente<sup>6</sup>. Uma questão a ser discutida neste caso é o hábito prático médico de não alterar o tratamento de pacientes que apresentam boa evolução<sup>12</sup>. No entanto, tal prática leva a um tempo de internação até três vezes maior quando as infecções são causadas por bactérias multirresistentes<sup>13</sup>.

No que se refere a análise do tempo de internação hospitalar revelou-se uma nítida relação com os dias transcorridos entre o resultado da cultura/TSA e o adequado ajuste do tratamento, pois, quando esta medida foi adotada no dia 1, a média de internação foi de 14 dias; subindo para 21 dias quando o tratamento foi ajustado dos dias 2 a 5; e para 25 dias quando o ajuste aconteceu do dia 6 em diante. Outrossim, o PIP-TZ é um dos antibióticos com maior custo dentre os utilizados atualmente, e uma média de ampolas de 38 por tratamento influencia diretamente no aumento dos custos. Esses intervalos foram adotados a fim de garantir que os resultados dos exames de cultura e TSA já estivessem disponíveis ao médico prescritor (média para liberação da cultura e do TSA foram de 1,72 e 3,52 dias).

Em conformidade a esses dados outro estudo constatou que em pacientes que tiveram seus tratamentos precocemente ajustados (6 vs 10 dias), o tempo de internação diminuiu, a mediana, de nove para cinco dias com o descalonamento, reduzindo de forma significativa os custos com medicamentos, procedimentos, exames, entre outros. Contudo, essas associações podem ser marcadores substitutos de estado clínico geral e a gravidade da doença, fatores que não foram controlados em ambos estudos<sup>6</sup>.

O exame de cultura foi o exame de escolha para avaliação do tempo de ajuste e hospitalização, pois o perfil epidemiológico do hospital já é previamente conhecido. No HCPF, em dados fornecidos pela CCIH referentes ao ano de 2017 quanto a RA, observa-se que cerca de 70% das *Klebsiella pneumoniae*, 46% das *Enterobacter sp* e 94,1% das *Acinetobacter* são resistentes ao antimicrobiano PIP-TZ. Esses resultados estão de acordo com o perfil de RA encontrado neste estudo, em que as três bactérias acima são responsáveis por quase 80% (23) da resistência apresentada, confirmando a possibilidade de ajustes das terapias antimicrobianas após a cultura pela previsibilidade da RA.

Ajustes precoces no tratamento com antimicrobianos realizados a partir de investigações laboratoriais já foram relacionados com importante redução de mortalidade e custos a médio prazo<sup>3,14</sup>, sendo pacientes com tratamentos empíricos descalonados precocemente foram significativamente menos propensos a desenvolver infecções multirresistentes, quando comparados a pacientes cuja terapia não foi orientada por culturas<sup>14</sup>.

A mortalidade encontrada neste estudo foi de 31%. O estudo de Liu encontrou mortalidade de 14%, sendo que este parâmetro significativamente menor nos pacientes que tiveram os esquemas de antimicrobianos descalonados precocemente<sup>7</sup>. Outro estudo, que mediu a mortalidade em 28 ou 60 dias, relatou que taxas de mortalidade acima de 30% estão associadas à pacientes que recebem antibióticos inapropriados<sup>8</sup>. A grande maioria dos autores afirma que melhores resultados são obtidos quando a CCIH é atuante dentro das instituições hospitalares<sup>1,6, 10,13</sup>.

Conclui-se, portanto, que os resultados obtidos no estudo dentro do HCPF descrevem elevadas taxas de resistência bacteriana, alto índice de uso de antimicrobianos de amplo espectro associados a níveis insatisfatórios de ajustes precoces, o que reflete no aumento do tempo de internação, na elevação da RA e até na morbimortalidade dos pacientes. Apesar de uma das limitações desse estudo ter sido a falta do controle dos marcadores clínicos gerais, bem como a gravidade da doença, tais fatos ainda apontam para a necessidade de conscientização dos profissionais da saúde por meio da implantação de políticas de uso racional. Nesse contexto, é imperativo que a CCHI elabore protocolos rígidos que exijam pré-

autorização pelo médico infectologista para utilização de medicamento de uso restrito e formule Guias práticos que objetivem orientar o prescritor a escolher tratamentos empíricos adequados, auxiliar na dosagem apropriada, via de administração, duração, interações de droga e interpretação de resultados microbiológicos para que auxiliem nos ajustes necessários, bem como realizar fiscalizações perante as prescrições dos antibióticos.

## **AGRADECIMENTO**

Ao meu orientador Professor Mestre Felipe Girardi pela inspiração para realização deste estudo, pelo apoio prestado durante esse processo e pela contribuição técnica fornecida, que foram de suma importância para o enriquecimento da pesquisa. Ao meu Co-Orientador Professor Mestre Darlan Martins Lara pela contribuição técnica e apoio pessoal durante a confecção deste Artigo.

Ao HCPF por autorizar e viabilizar esse trabalho, principalmente as equipes dos setores de Ensino e Pesquisa Acadêmica, da CCIH e em especial a Farmacêutica responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas por serem facilitadores deste estudo.

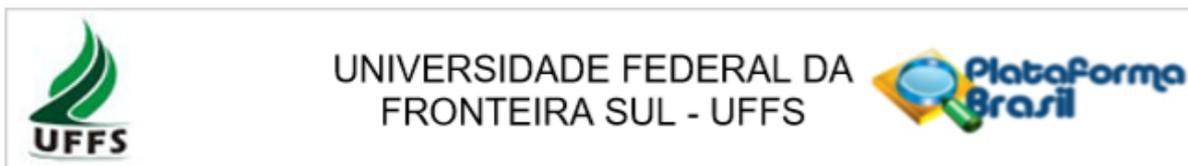
## **4. REFERÊNCIAS**

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de ação da VISA a RA. Brasília: Anvisa; 2018.
2. Rossi DJ, Rechenchoski DZ, Vivan ACP, Dambrozio AML, Garbin RPB, Magalhães GLG et al. Evolução da resistência de *Klebsiella pneumoniae* no Hospital Universitário de Londrina no período de 2000 a 2011. *Semina: Ciênc. Biol. Saúde.* 2015;36(1sup): 267–74. Doi: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2015v36n1Suplp267>
3. Bassetti M, Poulakou G, Timsit JF. Focus on antimicrobial use in the era of increasing antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med.* 2016 Jun;42(6):955-8. Doi: 10.1007/s00134-016-4341-4.
4. Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde Plano Nacional para Prevenção e Controle da RM nos serviços de saúde. Brasília: Anvisa; 2017.

6. Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis.* 2016 Dec 12;16(1):751. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2080-3>
7. Santos RG, Alves CDS, Lemos LB, Jesus IS, Lemos GS. Prescrições de antimicrobianos de uso restrito de pacientes internados em um hospital de ensino. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2016;7(1): 8-12.
8. Mutters NT, De Angelis G, Restuccia G, Di Muzio F, Schouten J, Hulscher M et al. Use of evidence-based recommendations in an antibiotic care bundle for the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Jan;51(1):65-70. Doi: [10.1016/j.ijantimicag.2017.06.020](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.020)
9. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia A, editors. *The sanford guide to antimicrobial therapy 2016.* 46<sup>th</sup> ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2016.
10. Dantas JO, Porto SC, Mendonça Neto PT, Lima MMM, Lobo IMF. Avaliação da prescrição de antimicrobianos de uso restrito em um hospital universitário. *J Infect Control.* 2015;4(2):39-48.
11. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Feb 16;19:63. Doi: [10.1186/s13054-015-0795-y](https://doi.org/10.1186/s13054-015-0795-y).
12. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, CorciaPalomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32-40. Doi: [10.1007/s00134-013-3077-7](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3077-7).
13. Nóbrega MDS, Rodrigues J, Pereira MS. Evolução da resistência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em unidades de terapia intensiva. *Rev Elet Enf.* [Internet] 2013 jul/set [citado em 5 jan. 2019];15(3):696-703. Doi: <https://doi.org/10.5216/ree.v15i3.22031>. Disponível em: [https://www.fen.ufg.br/fen\\_revista/v15/n3/pdf/v15n3a11.pdf](https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v15/n3/pdf/v15n3a11.pdf)
14. Singh N, VL Y. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest.* 2000;117(5):1496-9. Doi: [10.1378/chest.117.5.1496](https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1496)

## 5. ANEXOS

### ANEXO A – COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO AO CEP



### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL

**Pesquisador:** FELIPE ANTONIO GIRARDI

**Versão:** 2

**CAAE:** 95944618.2.0000.5564

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

#### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 092769/2018

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Informamos que o projeto DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/AZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL que tem como pesquisador responsável FELIPE ANTONIO GIRARDI, foi recebido para análise ética no CEP Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS em 15/08/2018 às 14:37.

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

**Bairro:** Área Rural

**CEP:** 89.815-899

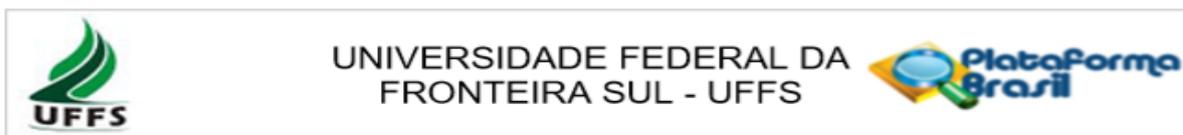
**UF:** SC

**Município:** CHAPECO

**Telefone:** (49)2049-3745

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

## ANEXO B – Comprovante de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** DESCALONAMENTO, ADEQUAÇÃO ANTIMICROBIANA E PREVALÊNCIA DA PRESCRIÇÃO DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EM UM HOSPITAL GERAL

**Pesquisador:** FELIPE ANTONIO GIRARDI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 95944618.2.0000.5564

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.879.812

**Apresentação do Projeto:**

O projeto é uma reapresentação em que haviam permanecido pendências.

**Objetivo da Pesquisa:**

Adequados

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador realizou as alterações solicitadas por este Comitê.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há impedimentos éticos ao desenvolvimento do estudo.

**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.

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

**Bairro:** Área Rural

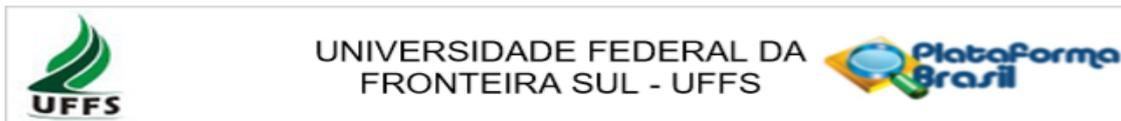
**CEP:** 89.815-899

**UF:** SC

**Município:** CHAPECO

**Telefone:** (49)2049-3745

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



Continuação do Parecer: 2.879.812

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 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](mailto: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_1197209.pdf	31/08/2018 17:09:19		Aceito
Outros	CARTAPENDENCIAS.pdf	31/08/2018 17:07:36	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
Outros	TERMOUSODADOS2.PDF	31/08/2018 17:06:54	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
Outros	TERMOUSODEDADOS.pdf	10/08/2018	FELIPE ANTONIO	Aceito

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

Bairro: Área Rural

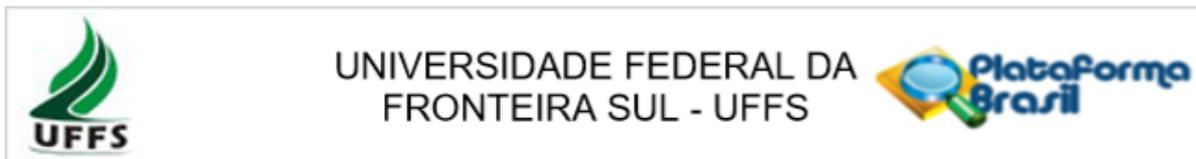
CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: [cep.uffs@uffs.edu.br](mailto:cep.uffs@uffs.edu.br)



Continuação do Parecer: 2.879.812

Outros	TERMOUSODEDADOS.pdf	09:53:12	GIRARDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CIENCIAECONCORDANCI A.pdf	10/08/2018 09:43:01	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
Outros	FICHACOLETAEDEDADOS.pdf	10/08/2018 09:42:02	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSATCLE.PDF	10/08/2018 09:39:49	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.pdf	10/08/2018 09:34:21	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.PDF	10/08/2018 09:28:54	FELIPE ANTONIO GIRARDI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CHAPECO, 06 de Setembro de 2018

Assinado por:

**Valéria Silvana Faganello Madureira (Coordenador)**

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

## ANEXO C –DIRETRIZES AOS AUTORES PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO EM REVISTA

### FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

#### **JOURNAL OF INFECTION CONTROL**

(disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/about/submissions#authorGuidelines>)

São aceitos artigos das seguintes modalidades:

Artigo original– produto inédito de pesquisa inserido em uma ou mais das diversas áreas temáticas do JIC.

Artigo de revisão – apresentação de uma síntese de resultados de estudos originais com o objetivo de responder a uma pergunta específica, deve descrever, em detalhes, o processo de busca dos estudos originais; ou análise crítica de material publicado, discussão aprofundada sobre tema relevante para a temática da revista ou atualização sobre tema controverso ou emergente.

Relato de experiência – apresentação da experiência profissional, baseada em estudos de casos peculiares e/ou em novas técnicas, com comentários sucintos de interesse para a atuação de outros profissionais da área.

Carta ao editor – críticas ou comentários breves sobre temas de interesse dos leitores.

Comunicações Breves – são relatos curtos de achados que apresentam interesse para as áreas da revista, mas que não comportam uma análise e uma discussão mais abrangente.

Qual o seu diagnóstico? - procura apresentar casos clínicos que possam vir a questionar o diagnóstico final da doença.

O envio do artigo poderá ser em português, inglês ou espanhol e poderão ser aceitos a critério do Conselho Editorial. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesse financeiros e outros, bem como agradecer todo o apoio financeiro ao estudo. Após a aprovação da versão final do manuscrito será solicitado aos autores a versão em inglês, caso haja interesse em publicação em língua inglesa.

Recomenda-se ao autor que antes de submeter seu artigo utilize o "checklist" correspondente:

CONSORT: checklist e fluxograma para ensaios controlados e randomizados;

STARD: checklist e fluxograma para estudos de acurácia diagnóstica;

MOOSE: checklist e fluxograma para meta-análise;

PRISMA: checklist e fluxograma para revisões sistemáticas;

STROBE: checklist para estudos observacionais em epidemiologia;

RATS: checklist para estudos qualitativos.

Formato dos manuscritos:

1 1. Folha de rosto (enviar arquivo separado do manuscrito)

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Deve ser enviado em português e inglês.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es), afiliação de cada autor. Do autor

correspondente solicita-se endereço, fone e e-mail.

Ex.:Joana da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil.

2. Itens do Texto completo

Título

O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Deve ser enviado em português, inglês e espanhol.

Resumo

Artigos originais: Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada com as seguintes seções: Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Discussão.

Artigos de revisão: Deverá conter no máximo 250 palavras. Destacando Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusão.

Descritores (Palavras-chave)

Para todos os artigos, indicar de três a cinco Descritores. Recomenda-se a seleção dos descritores a partir do DeCS (Descritores em Ciência da Saúde da Bireme), disponível em <http://decs.bvs.br/>. Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos.

Abstract

Artigos originais: Versão fidedigna do Resumo, em inglês, com no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada com as seguintes seções: Background and Objectives, Methods, Results e Discussion.

Artigos de revisão: Versão fidedigna do Resumo, em inglês, com no máximo 250 palavras. Destacando as seguintes seções: Background and Objectives, Contents e Conclusion.

Keywords

Para todos os artigos, indicar de três a cinco Keywords, com a versão em inglês dos Descritores usados no Resumo, recomenda-se a utilização do DeCS– Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

Resumen

Artigos originais: Versão fidedigna do Resumo, em espanhol, com no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada com as seguintes seções: Antecedentes y objetivos, Métodos, Resultados, Discusión.

Artigos de revisão: Versão fidedigna do Resumo, em espanhol, com no máximo 250 palavras. Destacando as seguintes seções: Antecedentes y objetivos, Contenido e Conclusión.

Palabras clave

Para todos os artigos, indicar de três a cinco Palabras Clave, com a versão em espanhol dos Descritores usados no Resumo, recomenda-se a utilização do DeCS– Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

Texto

**ARTIGOS ORIGINAIS:** deverão ser divididos em Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A informação referente ao nº do processo do Comitê ou Comissão de Ética da Instituição deverá constar nos Métodos. Deverão ter no máximo 4.000 palavras. Artigos originais deverão ainda conter no mínimo 10 e no máximo 25 referências. Poderão ser apresentadas no máximo 5 figuras e/ou tabelas que devem estar apresentadas no meio do texto.

**ARTIGOS DE REVISÃO:** deverão ser divididos em Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, Conclusão, Agradecimentos e Referências. Os artigos de revisão deverão ter no mínimo 30 e no máximo 40 referências atuais, dos últimos 5 anos.

As COMUNICAÇÕES BREVES, RELATOS DE EXPERIÊNCIA, E CARTAS AO EDITOR deverão ter no máximo 900 palavras e 10 referências.

As IMAGENS DESTAQUE e QUAL O SEU DIAGNÓSTICO? deverão ter no máximo 500 palavras, duas figuras, e no máximo 10 referências.

	<b>RESUMO</b>	<b>TEXTO PRINCIPAL</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL</b>	JUSTIFICATIVA OBJETIVOS MÉTODOS RESULTADOS CONCLUSÕES DESCRITORES	INTRODUÇÃO MÉTODOS RESULTADOS DISCUSSÃO AGRADECIMENTOS REFERÊNCIAS
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b>	JUSTIFICATIVA OBJETIVOS CONTEÚDO CONCLUSÃO DESCRITORES	INTRODUÇÃO MÉTODOS RESULTADOS e DISCUSSÃO (CONTEÚDO DA REVISÃO COM SUBTÍTULOS (se tiver)) CONCLUSÕES AGRADECIMENTOS REFERÊNCIAS
<b>RELATO DE EXPERIÊNCIA</b>	OBJETIVOS DESCRIÇÃO DO CASO CONCLUSÕES DESCRITORES	INTRODUÇÃO RELATO DO CASO CONCLUSÃO REFERÊNCIAS
<b>COMUNICAÇÕES BREVES</b>	DESCRITORES	TEXTO REFERÊNCIAS
<b>CARTAS AO EDITOR</b>	DESCRITORES	TEXTO REFERÊNCIAS
<b>QUAL O SEU DIAGNÓSTICO</b>	DESCRITORES	TEXTO REFERÊNCIAS

Referências:

O JIC adota as “Normas de Vancouver”, disponível em <http://www.icmje.org>, como referência para aveiculação de seus trabalhos, para as abreviações de revistas buscar no Index Medicus/MedLine.

É INDISPENSÁVEL QUE PELO MENOS 40% DAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS SEJAM INTERNACIONAIS PUBLICADAS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS.

DOI - Digital Object Identifier

É um padrão para identificação de documentos em redes de computadores, como a Internet. Este identificador, composto de números e letras, é atribuído ao objeto digital para que este seja unicamente identificado na Internet. Utiliza o padrão ISO (ISO 26324). O sistema DOI fornece uma infra-estrutura técnica e social para o registro e uso de identificadores persistentes interoperáveis, chamado DOIs, para uso em redes digitais.

O AUTOR TEM A RESPONSABILIDADE DE APRESENTAR NAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS O DOI DE TODAS AS REFERÊNCIAS QUE O APRESENTAREM.

Ex.: Almeida MF, Facchini LA, Portela LE. EDITORIAL. Rev Bras Epidemiol. [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 May 07] ; 15( 4 ): 691-693. doi:10.1590/S1415-790X2012000400001.

As referências devem ser dispostas no texto em ordem sequencial numérica, sendo obrigatória a sua citação, sobrescrita e sem parêntesis sempre no final da devida linha após o ponto final, separados entre si por vírgulas; em caso de números sequenciais de referências, separá-los por um hífen, enumerando apenas a primeira e a última referência do intervalo sequencial de citação (exemplo: 7,10-16). Evitar a citação do nome do autor em destaque no texto.

As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto; em cada referência, deve-se listar até os três primeiros autores, seguidos da expressão et al. para os demais.

Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em eventos científicos. Referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação,

incluir “em processo de publicação”, indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas.

A EXATIDÃO DAS REFERÊNCIAS CONSTANTES NA LISTAGEM E A CORRETA CITAÇÃO NO TEXTO SÃO DE EXCLUSIVA RESPONSABILIDADE DOS AUTORES.

Observe alguns exemplos:

Artigos de periódicos

1. Pasma DM, Bill D, Parker RJ, et al. Cardiac pace makers: current and future status. *Curr Probl Cardiol*1999;24(2):341-420.

2. Maron KJ, Proud I, Krev B. Hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1996;124(4):980-3.

- Volume com suplemento

3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference. *Chest* 2004;126(Suppl 3):338S-40.

- Número com suplemento.

4. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Morais Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11(2 Supl 1):159-67.

- Em fase de impressão

5. Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e diabetes associado à hipertensão arterial no Brasil: análise das pesquisas nacionais por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol Serv Saude* No prelo 2012.

Livros

6. Doyle AC, (editor). *Biological mysteries solved*, 2nd ed. London: Science Press; 1991. p. 5-9.

- Autoria institucional

7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

8. Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral (Mato Grosso). Informativo populacional e econômico de Mato Grosso: 2008. Cuiabá: Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral; 2008.

- Capítulos de livros

Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro.

9. Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models, In: Robertson B, van Golde LMG, (editors). Pulmonary surfactant. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 635-63

Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo.

10. Löwy I. Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. Capítulo 5, Estilos de controle: mosquitos, vírus e humanos; p. 249-315.

Anais de congress

- Publicados em livros

11. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças; 2011 31 out - 3 nov; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

12. Oliveira DMC, Montoni V. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado de Alagoas – 2002. In: 19ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 7ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses. 2003 out 24-26; Uberaba. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2003. p. 21-2. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 36, supl. 2).

Portarias e Leis

13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações

sobre óbitos e nascidos vivos para os Sistemas de Informações em Saúde sob gestão da Secretaria de Vigilância em Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

14. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

#### Documentos eletrônicos

15. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em :

<http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

16. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. Epidemiol Serv Saude [Internet] 2011 [citado 2012 fev 6]; 20(4):93-107. Disponível em:

<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>

#### Teses e dissertações

17. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

18. Daufenbach LZ. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2008.

#### Artigo com errata publicado:

19. Síndrome compartimental abdominal. Rev Bras Clin Med 2009;7(5):313-321. [errata em: Rev Bras Clin Med 2009;7(6):360].

#### Tabelas e figuras:

É obrigatória a sua citação no texto. Enumerar em ordem sequencial numérica gráficos, figuras, tabelas e quadros em algarismos arábicos. Deverão conter título e legenda resumidos, no caso de figuras a legenda é embaixo. Tabelas, gráficos e

quadros são titulados em cima. Usar fotos coloridas sempre que possível. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos e siglas utilizados nas tabelas ou gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé. A qualidade das figuras e gráficos é de responsabilidade dos autores. Porcentagens tanto em tabelas quanto no texto deverão ter apenas até duas casas após a vírgula.

Uso de recursos digitais:

Texto em formato DOC (padrão Winword); gráficos em barras ou linhas deverão ser encaminhados em formato DOC, fotos ou outras figuras deverão ser digitalizadas com resolução mínima de 300 DPI, em formato DOC. Todos os gráficos e as figuras deverão, obrigatoriamente, estar no corpo do texto.

Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numerados, devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da editora ou do autor do artigo de origem.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida, sem consentimento livre e esclarecido. A identificação de informação, incluindo iniciais dos nomes dos pacientes, número de registro do hospital, não deve ser publicada através de descrições no texto, fotografias ou qua

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".

2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto está em espaço simples; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.
7. Os textos deverão ter como temas assuntos relevantes para a área da epidemiologia hospitalar e controle e prevenção de infecções hospitalares.
8. Os autores deverão aceitar a Declaração de Direito Autoral como parte do processo de submissão.

#### Declaração de Direito Autoral

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

- a. Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons Attribution que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.
- b. Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.
- c. Autores têm permissão e são estimulados a publicar e distribuir seu trabalho online (ex.: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) a qualquer ponto antes ou durante o processo editorial, já que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado (Veja O Efeito do Acesso Livre)

#### Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.