



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA I E II

ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ATRAVÉS DE UMA ANÁLISE DO  
PERFIL DE SENSIBILIDADE NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL  
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

ANGÉLICA BAUER CECHINEL

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PORTO ALEGRE, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA I E II

ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ATRAVÉS DE UMA ANÁLISE DO  
PERFIL DE SENSIBILIDADE NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL  
DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

ANGÉLICA BAUER CECHINEL  
ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> DENISE BUENO  
CO-ORIENTADOR: DR RODRIGO PIRES DOS SANTOS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADA À DISCIPLINA DE FARMÁCIA I E II DA FACULDADE DE  
FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL COM REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENÇÃO DE GRAU DE FARMACÊUTICA.

PORTO ALEGRE, JULHO DE 2010

## AGRADECIMENTOS

---

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)** e à **Faculdade de Farmácia** por oportunizar ensino de altíssima qualidade, e por fazer de mim, uma futura Farmacêutica.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)**, pela disponibilidade de estágio durante a graduação e pela oportunidade de desenvolver esse projeto de pesquisa.

À minha orientadora, **Denise Bueno**, por acreditar na minha dedicação e capacidade em desenvolver esse estudo. Pela disponibilidade, incentivo e comprometimento durante a pesquisa e elaboração desta dissertação.

Ao meu co-orientador e chefe da CCIH, **Rodrigo Pires dos Santos**, pela confiança, dedicação, incentivo e disponibilidade.

À minha colaboradora, **Juliana da Silva Winter**, pelo apoio, disponibilidade, sugestões e incentivo.

À minha família, **Antonio Duarte Cechinel, Eva Maria Bauer Cechinel, e Raquel Bauer Cechinel**, por acreditarem em mim e por me proporcionar o que há de melhor para conseguir chegar até aqui.

Ao meu namorado, **Danilo Webber Silveira Alba**, pelo amor, paciência, compreensão, dedicação incondicionais.

Às minhas amigas da Faculdade de Farmácia, **Luiza Abrantes Tavares, Fernanda Rossatto Machado, Pauline Soares Ferrugem, Mariana Reis Rauber e Amanda Szekir de Oliveira**, pela amizade e carinho e pelos momentos de alegrias.

Às minhas amigas e colegas de CCIH, **Natália Gomes dos Santos e Jéssica Dallé**, pela amizade e confiança.

À minha grande amiga e irmã, **Giana Hainzenreder**, por sempre fazer parte da minha vida, pela amizade, e mesmo distante, sempre me apoiou, me deu força e ânimo para enfrentar as dificuldades.

## **Lista de Abreviaturas**

**AGH:** Aplicativo de gestão hospitalar

**CCIH:** Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

**CDC:** *Center for Disease Control and Prevention*

**CLSI:** *Clinical and Laboratory Standards Institute*

**CTI:** Centro de Tratamento Intensivo

**ESBL:** Betalactamase de espectro estendido

**GMR:** Germes Multirresistentes

**HCPA:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* metilino-resistente

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

**Tabela I:** Critérios de Resistência Bacteriana.

**Tabela II:** Proporção de gram negativos segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

**Tabela III:** Proporção dos gram negativos mais prevalentes segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

**Tabela IV:** Proporção de gram negativos nas infecções respiratórias, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

**Tabela V:** Proporção de gram negativos nas infecções urinárias, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

**Tabela VI:** Proporção de gram negativos nas infecções de corrente sanguínea segundo, perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

**Figura 1:** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções respiratórias.

**Figura 2:** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções urinárias.

**Figura 3:** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções de corrente sanguínea.

**Figura 4:** Perfil de sensibilidade dos microrganismos mais prevalentes.

# SUMÁRIO

<b>ARTIGO</b> .....	8
ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ATRAVÉS DE UMA ANÁLISE DO PERFIL DE SENSIBILIDADE NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.	
<b>RESUMO</b> .....	9
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>METODOLOGIA</b> .....	13
<b>RESULTADOS</b> .....	15
<b>DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	22
<b>TABELAS e FIGURAS</b> .....	26
<b>ANEXOS</b> .....	31
<b>ANEXO 1 - FICHA DE COLETA</b> .....	32
<b>ANEXO 2 - INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO</b> .....	35

## **Artigo – Versão em Português**

**Este trabalho de conclusão de curso está formatado obedecendo as normas de formatação da revista Journal of Hospital Infection visando ser apresentado para publicação na mesma.**

**ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ATRAVÉS DE UMA ANÁLISE DO PERFIL DE SENSIBILIDADE NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.**

CECHINEL AB<sup>1</sup>, SANTOS RP<sup>2</sup>, WINTER JS<sup>2</sup>, BUENO D<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ACADÊMICA DO CURSO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL

<sup>2</sup> COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, BRASIL

<sup>3</sup> PROFESSORA ADJUNTA DO DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS DA FACULDADE DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL

*CORRESPONDÊNCIA DO AUTOR:*

ANGÉLICA BAUER CECHINEL

RUA ELIAS BOTHOMÉ, 87 – JARDIM PLANALTO

CEP: 91220-210

PORTO ALEGRE- RS, BRASIL

TEL: + 55 51 99833807

E-MAIL: [ABCECHINEL@GMAIL.COM](mailto:ABCECHINEL@GMAIL.COM)

## Resumo

As infecções associadas à assistência à saúde são um problema crescente em centros de terapia intensiva (CTIs), onde os microrganismos apresentam maior resistência. A terapia empírica inicial deve ser adequada, o que melhora o desfecho clínico e diminui a resistência aos antibióticos. Assim, o tratamento empírico com antibióticos em associação é mais uma estratégia clínica que deve ser considerada. Este estudo descreve uma análise da frequência de microrganismos isolados, Germes Multirresistentes (GMR) e topografia das infecções, e, além disso, uma análise do perfil de sensibilidade convencional (antibiograma) em comparação ao perfil de sensibilidade combinado de germes gram negativos, geral e independentes, e de acordo com o sítio de infecção, de pacientes internados no CTI adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Dos isolados microbiológicos analisados (N=416), a maioria eram de *Klebsiella* spp. e de *Staphylococcus aureus*, ambos com frequência de 15,2% (N=89); a taxa de GMR ficou em torno de 33%, sendo que 56,2% (N=51) das *Klebsiella* spp. eram produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) e 66,3% (N=59) dos *S. aureus* eram *S. aureus* meticilino-resistente (MRSA). As infecções respiratórias foram as mais prevalentes com 46,7%, seguida pelas infecções urinárias (20,1%) e pelas infecções de corrente sanguínea (12,4%). Para análise do perfil de sensibilidade combinado, a adição de amicacina aos antibióticos ceftazidima, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacino aumentou significativamente a cobertura ao patógeno causador ( $P < 0,01$ ). O benefício do perfil de sensibilidade combinado analisado para os patógenos individualmente e para os sítios de infecção teve resultado variável. Os dados obtidos através do perfil de sensibilidade combinado podem ser úteis quando há possibilidade de um tratamento empírico antimicrobiano em pacientes internados em unidade de terapia intensiva.

**Palavras-chave:** infecções; centro de terapia intensiva; tratamento empírico; perfil de sensibilidade combinado.

## Introdução

Os antimicrobianos de amplo espectro de ação surgiram após a descoberta das penicilinas naturais, com o intuito de trazer grandes avanços no tratamento de doenças infecciosas. A exposição excessiva a estes medicamentos predispõe aumento à resistência bacteriana, pela pressão seletiva resultante do uso indiscriminado e inadequado, sendo este, um problema mundial cada vez mais preocupante.<sup>1,2,3,4</sup> Particularmente, os microrganismos como *Klebsiella* spp. e *Escherichia coli*, os quais são produtoras de betalactamase de espectro estendido ou que apresentam resistência às cefalosporinas de terceira geração, *Pseudomonas* spp. com resistência à carbapenênicos, *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), *Enterococcus* spp. e *Acinetobacter* spp. são focos de grande parte das infecções principalmente em pacientes hospitalizados.<sup>5,6</sup>

A resistência bacteriana é descrita através de muitos mecanismos mencionados na literatura.<sup>7</sup> Algumas espécies bacterianas são consideradas naturalmente resistentes aos antimicrobianos (resistência primária), pois somente em concentrações excessivamente altas, dos mesmos, exerceriam efeito sobre elas. O uso continuado de antimicrobianos pode levar a resistência adquirida (secundária), que ocorre por mutação ou aquisição de material genético de resistência veiculado por plasmídeos ou transposons.<sup>8</sup>

A definição de germes multirresistentes aos antimicrobianos não obedece a critérios bem estabelecidos pela literatura científica, contudo, um critério comumente utilizado é a resistência a dois ou mais fármacos de classes distintas, para os quais as bactérias são originalmente sensíveis. O CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) recomenda que cada hospital determine as bactérias multirresistentes de importância para a instituição.<sup>9</sup> Infecções causadas por bactérias multirresistentes são associadas a um aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes,<sup>10</sup> e, além disso, aumento dos custos e prolongada hospitalização.<sup>11,12</sup> Devido à alta prevalência de resistência microbiana entre microrganismos gram negativos<sup>12</sup> há também um aumento da mortalidade em pacientes internados no CTI com infecções causadas por esses microrganismos gram negativos.<sup>11,13,14</sup>

A emergência e a disseminação de germes multirresistentes têm sido associadas a múltiplos fatores de risco, entre eles o uso inadequado de antimicrobianos, como prescrição excessiva sem evidências clínicas ou microbiológicas de infecção; uso de antimicrobianos de amplo espectro como profilaxia e tratamento de infecções sem etiologia conhecida; o aumento de pacientes

imunossuprimidos que requerem tratamento empírico para as suspeitas de infecções; tratamento de colonizações interpretadas como infecção; doses e duração de tratamentos inadequados e pressão da indústria farmacêutica.<sup>6,14</sup> Logo, muitos estudos clínicos têm sido realizados em Centros de Terapia Intensiva (CTIs).<sup>15,16,17,18</sup> Esses estudos estabelecem o importante papel que o uso abusivo e indiscriminado dos antimicrobianos representa para a ocorrência de germes multirresistentes em CTI.<sup>3,4,19</sup>

A terapia empírica inicial com antibióticos de amplo espectro é uma estratégia de tratamento de infecções graves quando ainda não se conhece a etiologia da infecção. Assim, após a identificação do agente causador, é recomendado que se modifique a terapia inicial, utilizando antibióticos de menor espectro, e diminui o tempo de exposição dos antibióticos de amplo espectro e, com isso, minimiza o potencial surgimento de resistência bacteriana.<sup>20</sup> Muitas vezes os tratamentos empíricos são prescritos de forma inadequada, principalmente quando a infecção é causada provavelmente por um germe multirresistente, podendo levar a um piora do estado clínico da paciente.<sup>21,22</sup> Por outro lado, uma antibioticoterapia empírica adequada reduz a taxa de mortalidade.<sup>10,23</sup> Uma opção é usar, na terapia empírica, antimicrobianos em associação, com a probabilidade de que pelo menos um dos agentes selecionados será ativo contra o patógeno infectante.<sup>10</sup>

A terapia antimicrobiana combinada foi utilizada pela primeira vez no tratamento de infecção grave por *Pseudomonas aeruginosa*, após ter sido demonstrado que a co-administração de betalactâmicos e aminoglicosídeos estaria associada com uma diminuição da mortalidade em modelos animais.<sup>24</sup> O objetivo maior dessa terapêutica é maximizar a possibilidade de que o patógeno será coberto, pois na maioria dos CTIs, menos de 90% das cepas de *P. aeruginosa* são suscetíveis aos betalactâmicos.<sup>21,22,25</sup> Embora seja uma prática comum na clínica, as combinações de antimicrobianos são raramente utilizadas para prevenir a resistência. A vantagem desse tipo de terapia é que a chance de haver cepas mutantes resistentes a ambos os antibióticos é muito pequena, desde que os mecanismos de resistência sejam independentes.<sup>26</sup> Além de diminuir a resistência aos antimicrobianos, existem outras vantagens para o uso de terapia combinada como dito anteriormente uma maior probabilidade de que pelo menos um dos componentes do esquema seja efetivo contra o patógeno infectante e a redução da mortalidade talvez por causa de um efeito aditivo ou mesmo sinérgico da associação.<sup>12</sup>

Este estudo tem como objetivo avaliar se o perfil de sensibilidade das bactérias em relação aos antibióticos, considerados independentes ou em associação, aumenta

a probabilidade de uma cobertura empírica adequada em pacientes com infecções causadas potencialmente por patógenos gram negativos.

## Metodologia

Através de uma análise descritiva, que faz parte de um estudo retrospectivo de coorte, foram revisados todos os exames microbiológicos e os perfis de sensibilidade dos pacientes internados no CTI adulto que internaram no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O CTI adulto do HCPA localiza-se no décimo terceiro andar, o qual é constituído por uma área clínico-cirúrgica com um total de 34 leitos distribuídos em três áreas: 1 2 e cardíaca. Nesse contexto, o estudo realizado durante o período de janeiro de 2008 a junho de 2009, avaliou os resultados dos exames microbiológicos e dos perfis de sensibilidade com diagnóstico de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) e de acordo com os critérios do CDC. Foram excluídos os isolados microbiológicos classificados como colonização ou contaminação, de infecção comunitária, e os germes não classificados de acordo com os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Segundo os critérios do CLSI, foi considerado apenas o primeiro isolado encontrado por paciente, independente do sítio de identificação. Para a classificação de Germe Multirresistente (GMR) foram seguidos os critérios preconizados pelo CDC e estabelecidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCPA de acordo com a epidemiologia local da instituição (tabela I).

A coleta de dados foi realizada a partir do prontuário dos pacientes internados no CTI adulto, que apresentavam infecção. Os dados necessários para preenchimento da ficha de coleta foram obtidos do sistema informatizado do HCPA, denominado Aplicativo de Gestão Hospitalar (AGH), que disponibiliza todas as informações de pacientes internados na instituição.

Os dados referentes à frequência de germes nos isolados microbiológicos, frequência de germes multirresistentes e o perfil de sensibilidade dos germes mais prevalentes no CTI, foram analisados no estudo. A taxa (proporção) de sensibilidade foi realizada conforme o número de isolados sensíveis dividido pelo número total de isolados testados.

Foi feita uma análise dos resultados das culturas e os dados dos perfis de sensibilidade de todos os germes identificados. Os antibióticos antipseudomonas, meropenem, ceftazidima, ciprofloxacino e piperacilina-tazobactam, utilizados no tratamento empírico de infecções, foram avaliados tanto como monoterapia empírica e como parte da terapia combinada. Além disso, os sítios mais prevalentes e os quatro germes gram negativos mais comumente identificados no CTI, também foram

analisados quanto à sensibilidade a monoterapia em comparação a terapia combinada.

Os dados foram armazenados no Epi-info 3.5.1 e analisados em programa informatizado - SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) v. 18.0 for *Windows*. Os resultados foram avaliados por estatística descritiva (médias e taxas). Para o cálculo do valor de  $P$ , foi utilizado o teste de comparação de proporções através do programa estatístico Stata v. 9.2 (*Data Analysis and Statistical Software*). As diferenças com valor de  $P \leq 0,05$  foram consideradas significativas.

## Resultados

De janeiro de 2008 a junho de 2009 identificou-se um total de 1282 isolados microbiológicos. Foram excluídos os isolados classificados como colonização ou contaminação (N=75), com diagnóstico de infecção comunitária (N=360) e os germes não classificados segundo os critérios do CLSI (N=260), totalizando 171 microrganismos gram positivos e 416 microrganismos gram negativos analisados. Desses 587 isolados microbiológicos, 55,2% pertenciam ao sexo masculino e 44,8% ao sexo feminino; dos pacientes em questão, 60,5% evoluíram a óbito e 39,5% receberam alta.

Dos isolados microbiológicos analisados, 15,2% (N=89) eram de *Klebsiella* spp., 15,2% (N=89) de *Staphylococcus aureus*, 12,1% (N=71) de *Escherichia coli*, 11,4% (N=67) de *Pseudomonas* spp., 10,9% (N=64) de *Acinetobacter* spp., 8,2% (N=48) de *Enterobacter* spp., 7,8% (N=46) de *Staphylococcus coagulase negativo* e 5,5% (N=32) de *Enterococcus* spp.

Dos germes identificados no estudo, 33,4% foram classificados como germes multirresistentes (GMR) de acordo com os critérios de multirresistência bacteriana estabelecidos pela CCIH do HCPA. Das *Klebsiella* spp. encontradas, 56,2% (N=51) foram classificadas como produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL), e quanto aos *Staphylococcus aureus* identificados, 66,3% (N=59) foram classificados como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA), sendo os germes mais prevalentes no estudo. Para os demais germes, a taxa de GMR foi de: 19,7% para *E. coli*, 25,4% para *Pseudomonas* spp., 64,1% para *Acinetobacter* spp., 9,4% para *Enterococcus* spp., 14,6% para *Enterobacter* spp., 5,6% para *Serratia* spp. e 5,3% para *Stenotrophomonas* spp.

Os pacientes que adquiriram infecção com bactérias consideradas sensíveis tinham em média 46,7 dias de internação e 59,5 dias para pacientes com bactérias multirresistentes ( $P=0,03$ ). Pacientes portadores de GMR obtiveram maior taxa de mortalidade (68,9%) em comparação à taxa dos pacientes portadores de germes considerados sensíveis (56,1% -  $P<0,01$ ). Dos pacientes que adquiriram MRSA, 69,6% foram a óbito em relação aos pacientes que adquiriram *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina (58,6% -  $P=0,02$ ). Outros GMR não contribuíram de forma significativa para a taxa de mortalidade.

A respeito da topografia das infecções, o trato respiratório foi o local mais acometido com 46,7% (figura 1). Dessas infecções, 21,9% (N=60) foram causadas por *S. aureus*, 17,9% (N=49) por *Acinetobacter* spp., 15,3% (N=42) por *Pseudomonas*

spp., 15,0% (N=40) por *Klebsiella* spp., 9,5% (N=26) por *Enterobacter* spp. Em segundo lugar o trato urinário com 20,1% das infecções (figura 2), tendo com germe mais prevalente a *E. coli* com 33,9% (N=40) das infecções, seguido pela *Klebsiella* spp. com 21,2% (N=25), *Enterococcus* spp. com 12,7% (N=14) e *Pseudomonas* spp. com 11,9% (N=14). E em terceiro lugar a corrente sanguínea com 12,4% das infecções (figura 3). Dos germes encontrados, o *S. coagulase negativo* foi o mais prevalente com 30,1% (N=22), seguido pelo *S. aureus* com 16,4% (N=12), *Acinetobacter* spp. e *E. coli* com 9,6% (N=14), a *Pseudomonas* spp. com 6,8% (N=5) e a *Klebsiella* com 5,5% (N=4) das infecções.

Com relação ao perfil de sensibilidade dos germes de maior prevalência no estudo (figura 4), foram analisados os perfis de sensibilidade das bactérias em relação aos antibióticos: oxacilina, meropenem, ciprofloxacino, ceftazidima, piperacilina-tazobactam. *Staphylococcus aureus*: oxacilina (37,5%); *Klebsiella* spp.: meropenem (97,5%), ciprofloxacino (59,0%), piperacilina-tazobactam (46,3%) e ceftazidima (44,3%); *Escherichia coli*: meropenem (100%), piperacilina-tazobactam (86,7%), ceftazidima (74,6%) e ciprofloxacino (60,0%); *Pseudomonas* spp.: ceftazidima (90,9%), piperacilina-tazobactam (89,4%), ciprofloxacino (83,3%) e meropenem (82,1%); *Acinetobacter* spp.: meropenem (37,1%), ceftazidima (25,4%), piperacilina-tazobactam (19,0%) e ciprofloxacino (15,0%).

Para a análise dos perfis de sensibilidade, foram realizadas associações entre os antibióticos citados conforme a tabela II. Dentre as associações realizadas, a sensibilidade à ceftazidima de 64,2% foi inferior à sensibilidade da ceftazidima associada à amicacina de 75,2% ( $P<0,01$ ); a sensibilidade da piperacilina-tazobactam de 62,9% foi inferior à sensibilidade da piperacilina-tazobactam associada à gentamicina de 70,3% ( $P=0,04$ ), à ciprofloxacino de 72,3% ( $P=0,01$ ) e à amicacina de 73,6% ( $P<0,01$ ); por fim, a sensibilidade ao ciprofloxacino de 62,4% foi inferior à sensibilidade do ciprofloxacino associado à amicacina de 71,7% ( $P=0,02$ ).

De acordo com a tabela III, *Klebsiella* spp. representou 21,4% dos germes gram negativos identificados no estudo; nesse conjunto, a sensibilidade à piperacilina-tazobactam de 46,3% foi inferior à sensibilidade da piperacilina-tazobactam associada ao ciprofloxacino de 63,3% ( $P=0,04$ ) e à amicacina de 67,5% ( $P<0,01$ ); a sensibilidade à ceftazidima de 44,3% foi inferior à sensibilidade do ciprofloxacino associado à amicacina de 63,6% ( $P=0,01$ ); *E. coli* representou 17,1% dos germes gram negativos identificados; a sensibilidade à ceftazidima de 74,6% foi inferior à sensibilidade da ceftazidima associada à amicacina de 88,7% ( $P=0,03$ ); já a sensibilidade ao ciprofloxacino de 60,0% foi inferior à sensibilidade do ciprofloxacino associado à

gentamicina de 93,3% ( $P<0,01$ ), à ampicacina de 96,7% ( $P<0,01$ ); *Pseudomonas* spp. representou 16,1% dos germes gram negativos identificados; a sensibilidade da piperacilina-tazobactam de 83,3% foi inferior à sensibilidade da piperacilina-tazobactam associada à ampicacina de 98,5% ( $P=0,03$ ). E *Acinetobacter* spp. representou 15,4% dos germes gram negativos identificados, no entanto, nenhuma associação demonstrou um aumento significativo da sensibilidade aos antibióticos em associação quando comparada ao perfil de sensibilidade aos antibióticos independentes .

Para infecções respiratórias, segundo tabela IV, a sensibilidade à piperacilina-tazobactam de 62,6% foi inferior à sensibilidade da piperacilina-tazobactam associada à gentamicina de 72,3% ( $P=0,04$ ); já para as infecções urinárias (tabela 5), a sensibilidade à ceftazidima de 64,0% foi inferior à sensibilidade da ceftazidima associada à ampicacina de 79,8% ( $P=0,01$ ); e, para as infecções de corrente sanguínea (tabela 6), da mesma forma que para *Acinetobacter* spp., a adição de um segundo agente antimicrobiano não ofereceu nenhum benefício adicional em relação à sensibilidade aos antibióticos independentes ou em associação.

## Discussão

As infecções relacionadas à assistência a saúde e a emergência de bactérias multirresistentes vem sendo um problema crescente nos CTIs dos hospitais. Há um consenso na comunidade médica que a resistência bacteriana no ambiente hospitalar influencia no desfecho dos pacientes e em uma maior utilização de recursos, sendo que bactérias gram positivas e negativas resistentes são relatadas como importantes causas de infecções relacionadas à assistência a saúde.<sup>16,27</sup> Em nossa amostra identificamos uma taxa em torno de 33% de germes multirresistentes; as infecções respiratórias foram as mais prevalentes, seguida pelas infecções urinárias e, por fim, as infecções de corrente sanguínea, sendo o *S. aureus*, a *E. coli* e o *S. coagulase* negativo, os germes de maior prevalência para cada tipo de infecção, respectivamente.

Wroblewska e colaboradores<sup>28</sup> mostraram em seu estudo que bactérias do gênero *Staphylococcus* constitui o grupo de germes mais comumente isoladas em pacientes internados no CTI, contabilizando 22,3% dos isolados microbiológicos. O restante de 77,3 % contabilizam bactérias gram negativas, sendo *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. as mais prevalentes. Nosso estudo identificou cerca de 23% isolados microbiológicos de *S. aureus* e *S. coagulase* negativo, e o demais germes identificados, são referentes a bactérias gram negativas, sendo que as bactérias mais prevalentes citadas pelo estudo, foram as mesmas encontradas em nossa pesquisa, acrescida pela *E. coli*. Hanberger e colaboradores<sup>16</sup> em estudo que avaliou a redução da sensibilidade a antibióticos dos patógenos gram negativos em CTIs de 5 países europeus, demonstrou que os germes mais prevalentes foram *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp e *Enterobacter* spp., e que as principais topografias encontradas nos isolados microbiológicos foram o trato respiratório, a urina e a corrente sanguínea respectivamente. Portanto, nosso estudo corrobora com esses achados, uma vez que a grande maioria dos isolados microbiológicos foram de bactérias gram negativas, seguido pelos isolados microbiológicos de *S. aureus* e *S. coagulase* negativo, e em relação às topografias referidas, foram igualmente as mais prevalentes em nosso estudo.

De acordo com o estudo feito por Christoff e colaboradores<sup>20</sup> que avaliou a vantagem do antibiograma combinado no tratamento empírico de infecções causadas por patógenos gram negativos, a adição de um segundo antibiótico (gentamicina, ciprofloxacino, tobramicina ou amicacina) a cada um dos antibióticos testados,

imipenem, ceftazidima e piperacilina-tazobactam, aumentou significativamente o espectro de ação, aumentando a cobertura do tratamento empírico, ou seja, ao considerar todos os patógenos gram negativos juntos, a combinação antimicrobiana aumentou significativamente a chance de o patógeno ser adequadamente coberto. Nosso estudo demonstrou que para patógenos gram negativos em geral, alguns esquemas de combinação não oferecem nenhum tipo de vantagem em relação a um aumento da sensibilidade a apenas um antibiótico. Por outro lado, a associação de amicacina aos antimicrobianos testados, com exceção do meropenem, contribuiu para um aumento da cobertura empírica, e da mesma forma, para a associação de gentamicina e ciprofloxacino à piperacilina-tazobactam. Logo, parte dos nossos achados está de acordo com os dados relatados, uma vez que a adição de um segundo agente antimicrobiano, principalmente amicacina, aumentou o espectro de ação dos antibióticos.

O tratamento de infecções bacterianas é complicado pelo fato de que o tempo para início de uma terapêutica antimicrobiana efetiva é um forte indicativo de mortalidade; em estudo realizado por Fraser e colaboradores<sup>25</sup> foram identificados 895 pacientes com dados de mortalidade disponível; entre eles 36% receberam tratamento empírico inadequado com uma taxa de mortalidade de 20,1% após 30 dias e com uma média de dois dias a mais de internação. Já os pacientes que receberam tratamento empírico adequado, a taxa de mortalidade cai para 11,8%. Nossos achados demonstram que pacientes portadores de GMR possuem maior taxa de mortalidade (68,9%) e ficam em média 10 dias a mais internados, que pacientes não portadores de GMR. Portanto, uma adequada terapia empírica está associada a uma melhor sobrevida e a uma redução da permanência hospitalar dos pacientes. Dessa forma, a disponibilização ao corpo de prescritores da instituição de antibiogramas combinados poderia contribuir para uma melhor escolha do esquema empírico de tratamento e conseqüentemente trazendo benefício em termos do desfecho.

Há evidências descritas na literatura de que a frequência de bacilos gram negativos resistentes aos antibióticos está aumentando.<sup>29</sup> Devido à alta prevalência de resistência bacteriana entre patógenos gram negativos, provocando graves infecções em pacientes severamente doentes,<sup>28</sup> e as conseqüências clínicas de uma inadequada cobertura,<sup>21,22,25</sup> a utilização de um antibiótico de amplo espectro em adição de um segundo antibiótico, como aminoglicosídeo ou fluoroquinolona, pode ser benéfico para complementar a cobertura empírica,<sup>27</sup> embora, devido a uma potencial toxicidade, a terapia em combinação ainda é uma estratégia controversa.<sup>30</sup> No mesmo

estudo citado anteriormente realizado por Christoff e colaboradores,<sup>20</sup> ao tratar *Klebsiella* spp. e *E. coli*, a adição de um segundo agente à piperacilina-tazobactam ou ceftazidima, ampliou o espectro de atividade em comparação a monoterapia, com exceção do imipenem. Nossos achados corroboram com o estudo, uma vez que para *klebsiella* spp. a adição de amicacina à ceftazidima e à piperacilina-tazobactam e ciprofloxacino à piperacilina-tazobactam aumentou a cobertura sobre o patógeno, e para *E. coli*, a adição de amicacina e gentamicina à ceftazidima e à ciprofloxacino, também aumentam a cobertura sobre o patógeno, e para ambos os microrganismos, a adição de um segundo agente à meropenem, não demonstrou nenhum benefício quando comparado a monoterapia.

Há estudos que descrevem que existe uma sinergia entre betalactâmicos e aminoglicosídeos para infecções por *P. aeruginosa*.<sup>12</sup> Em estudo realizado por Mizzuta e colaboradores,<sup>10</sup> foi feita a comparação entre o antibiograma convencional e o antibiograma combinado em isolados referentes a infecções por *P. aeruginosa*. O antibiograma combinado demonstra que a associação entre ceftazidima e tobramicina teria cobertura ligeiramente maior que a combinação entre ceftazidima e amicacina (97% vs. 94%, respectivamente), apesar de que pelo antibiograma convencional, essas combinações parecem ser igualmente eficazes. Embora nosso estudo não ter avaliado o uso da tobramicina, nossos achados evidenciam que a associação de amicacina à piperacilina-tazobactam se mostrou superior em relação a somente piperacilina-tazobactam para terapia empírica de *Pseudomonas* spp.

A pneumonia é a infecção hospitalar mais comumente descrita em pacientes que requerem cuidados intensivos, ocorrendo predominantemente naqueles que exigem a ventilação mecânica.<sup>31</sup> Trouillet e colaboradores<sup>32</sup> demonstraram que certas combinações de antibióticos proporcionavam maiores taxas de cura bacteriológica em pacientes com pneumonia nosocomial internados em unidade de terapia intensiva. Para o tratamento de pneumonia nosocomial, a terapia empírica de amplo espectro tem sido investigada para uma série de esquemas terapêuticos<sup>33</sup> e o uso de carbapenêmicos tem demonstrado eficácia em numerosos estudos.<sup>21-22</sup> Em estudo com pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica,<sup>34</sup> o meropenem mostrou-se superior a combinação ceftazidima-amicacina. Os resultados deste estudo confirmam que a monoterapia com meropenem é bem tolerado e oferece uma eficácia superior à combinação convencional de ceftazidima e amicacina. No presente estudo o meropenem possui uma alta sensibilidade, superior a 80%, e que as combinações feitas não mostraram efeito significativo para a cobertura de infecções do trato

respiratório. A combinação ceftazidima-amicacina demonstrou uma melhora nos perfis de sensibilidade; embora não tenha alcançado significância estatística, mostrou uma tendência a ser efetiva.

Na análise do perfil combinado por sítio de infecção, observamos que nas infecções urinárias, houve um acréscimo na sensibilidade com a utilização de aminoglicosídeos, embora em algumas comparações, não tenha alcançado diferença estatística, provavelmente, por falta de poder nesta estratificação (erro- $\beta$ ). Quando analisamos os dados conforme os germes mais prevalentes, vemos que não há benefício da terapia combinada quando há suspeita de infecção por *Acinetobacter* spp. No caso de *Klebsiella* spp. e *E. coli*, parece haver uma melhora no perfil com adição de aminoglicosídeos, e para *Pseudomonas* spp., a adição de aminoglicosídeos, e em menor proporção ciprofloxacino, aumentaram a cobertura empírica em relação a monoterapia.

Por fim, as infecções por germes gram negativos foram as mais prevalentes no CTI. O uso de terapia empírica combinada, especialmente com aminoglicosídeos, aumentou o espectro de ação de piperacilina-tazobactam, ceftazidima e ciprofloxacino. Não houve ampliação do espectro de ação se o medicamento utilizado em monoterapia foi carbapenêmico. Recomendamos, portanto, a utilização de aminoglicosídeos como terapia empírica combinada para a cobertura de infecções por gram negativos em nosso meio, levando em consideração, uma avaliação dos riscos e benefícios da combinação de antibióticos como tratamento empírico antimicrobiano.

## Referências

- (1) Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-Term Antibiotic Cost Savings from a Comprehensive Intervention Program in a Medical department of a University-Affiliated Teaching Hospital. *Clinical Infections Diseases* 2004; 38:348-356.
- (2) Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:502-511.
- (3) White RL, Friedrich LV, Mihm LB, and Bosso JA. Assesment of the Relationship between Antimicrobial Usage and Susceptibility: Differences between the Hospital and Specific Patient-Care Areas. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:16-23.
- (4) Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, and Bowie WR. Per Capita Antibiotic Consumption: How Does a North American Jurisdiction Compare with Europe? *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:11-17.
- (5) Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, and Samore MH. Parallel analysis of Individual and Aggregated data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-NegativeBacilli. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1462-1468.
- (6) Segal-Maurer S, Urban C, Rahal JJ. Current perspectives on multiding-resistant bacteria: *Epidemiology and Control Infections Diseases Clinic of North America* 1996; 10:939-957.
- (7) Goldman DA, Huskins WC. Control nosocomial antimicrobial resistant bacteria: A strategic priority in hospital worldwide. *Clinical Infections Diseases* 1997; 24:139-145.
- (8) Shlaes DM et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clinical Infections Diseases* 1997;25:584-99.

- (9) Marin H, Kollef. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 4: 131-138.
- (10) Mizuta M, Linkin DR, Nachamkin I, Fishman NO, Weiner MG, Sheridan A, Lautenbach E. Identification of optimal combinations for empirical dual antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection: potential role of a Combination Antibigram. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:413-415.
- (11) Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, Albertario F, Candiani A. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1015-1024.
- (12) Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519-527.
- (13) David L. Paterson. Impact of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacilli on Empirical and Definitive Antibiotic Therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:14-20.
- (14) Gardinera DF, Scholandb SJ, Babinchakc T. Mortality and gram-negative rod bacteraemia in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006 ;62:453-457.
- (15) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-644.
- (16) Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281:67-71.
- (17) Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-215.

- (18) Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 409-424.
- (19) Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infections Disease Clinics of North America* 1997; 11:757-765.
- (20) Cristoff J, Tolentino J, Mawdsley E, Matushek S, Pitrak D, weber, SG. Optimizing Empirical Antimicrobial Therapy for Infection due to Gram Negative Pathogens in the Intensive Care Unit: Utility of a Combination Antibiogram. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:256-261.
- (21) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-474.
- (22) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-155.
- (23) Leibovici et al. Monotherapy versus B-Lactam-Aminoglycoside Combination Treatment for Gram-Negative Bacteremia: a Prospective, Observational Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 1127-1133.
- (24) Lim SM, Webb AS. Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia* 2005 ; 60:887-902.
- (25) Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med* 2006; 119:970-976.
- (26) Mouton JW. Combination Therapy as a Tool to Prevent Emergence of Bacterial Resistance. *Infection* 1999; 27:24-28.

- (27) Kollef MH. Broad-Spectrum Antimicrobials and the Treatment of Serious Bacterial Infections: Getting It Right Up Front. *Clin Infect Dis* 2008; 47:3-13.
- (28) Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, Luczak M. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:285-289.
- (29) Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289:885-888.
- (30) Mouton JW. Combination Therapy as a Tool to Prevent Emergence of Bacterial Resistance. *Infection*. 1999; 27:24-28.
- (31) Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:653–670.
- (32) Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.
- (33) Berman SJ, Fogarty CM, Fabian T, Melnick D, Lesky W. Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: results of a multicenter trial. *J Chemother* 2004; 16:362–371.
- (34) Alvarez LF. Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13:70–81.

## Tabelas e Figuras

**Tabela I.** Critérios de Multirresistência Bacteriana.

Bactéria	Critério de Definição
<i>Klebsiella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus</i> spp.	Produtores de beta-lactamase de espectro estendido – <i>ESBL</i> Sensíveis somente a carbapenêmicos ou pan-resistentes
Outras enterobactérias ( <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp.)	Sensíveis somente a carbapenêmicos ou pan-resistentes
<i>Pseudomonas</i> spp.	Resistentes à ceftazidima <b>E/OU</b> carbapenêmicos
<i>Acinetobacter</i> spp.	Resistentes à ampicilina+sulbactam <b>E/OU</b> carbapenêmicos
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	Resistentes à sulfa
<i>Burkholderia cepacea</i>	Todas identificadas
<i>Enterococcus</i> spp.	Resistentes à vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistentes à oxacilina - MRSA

**Tabela II.** Proporção de gram negativos segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

	Monoterapia	Gentamicina		Ciprofloxacino		Amicacina	
	%	%	P	%	P	%	P
<b>Gram negativos (n=416)</b>							
Meropenem	83,7	88,3	0,39	85,5	0,80	88,1	0,35
Ceftazidima	64,2	72,3	0,06	60,2	0,10	75,2	<0,01
Piperacilina-tazobactam	62,9	70,3	0,04	72,3	0,01	73,6	<0,01
Ciprofloxacino	62,4	68,1	0,15	-	-	71,7	0,02

**Tabela III.** Proporção dos gram negativos mais prevalentes, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

	Monoterapia	Gentamicina		Ciprofloxacino		Amicacina	
	%	%	P	%	P	%	P
<b><i>Klebsiella spp.</i> (n=89)</b>							
Meropenem	97,5	97,5	-	-	-	97,5	-
Ceftazidima	44,3	50,0	0,45	59,0	0,07	63,6	0,01
Piperacilina-tazobactam	46,3	53,8	0,34	63,3	0,04	67,5	<0,01
Ciprofloxacino	59,0	60,7	0,85	-	-	70,5	0,18
<b><i>Escherichia coli</i> (n=71)</b>							
Meropenem	100	100	-	100	-	100	-
Ceftazidima	74,6	85,9	0,09	86,7	0,18	88,7	0,03
Piperacilina-tazobactam	86,7	88,9	0,75	96,7	0,14	88,9	0,75
Ciprofloxacino	60,0	93,3	<0,01	-	-	96,7	<0,01
<b><i>Pseudomonas spp.</i> (n=67)</b>							
Meropenem	82,1	90,9	0,13	88,9	0,29	92,4	0,07
Ceftazidima	90,9	95,4	0,31	98,1	0,09	96,9	0,15
Piperacilina-tazobactam	83,3	96,9	0,08	98,1	0,06	98,5	0,03
Ciprofloxacino	89,4	86,9	0,61	-	-	88,7	0,42
<b><i>Acinetobacter spp.</i> (n=64)</b>							
Meropenem	37,1	40,0	0,74	37,3	0,98	40,3	0,71
Ceftazidima	25,4	32,8	0,36	25,0	0,96	31,7	0,43
Piperacilina-tazobactam	19,0	27,9	0,25	20,0	0,89	23,8	0,51
Ciprofloxacino	15,0	22,4	0,30	-	-	21,7	0,35

**Tabela IV.** Proporção de gram negativos nas infecções respiratórias, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

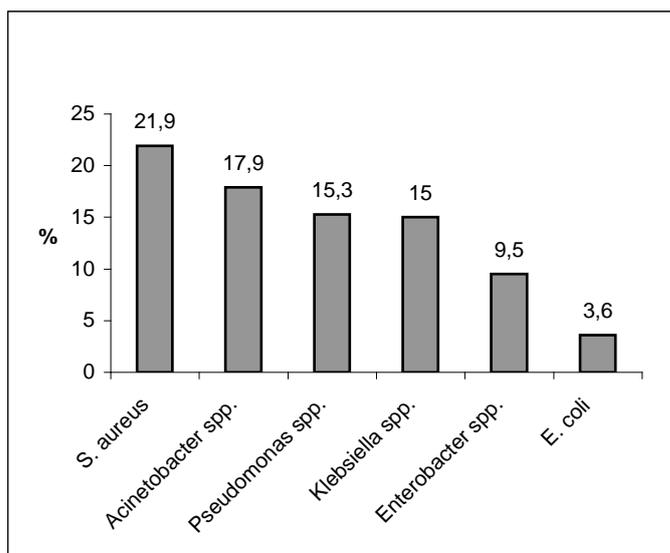
	Monoterapia	Gentamicina		Ciprofloxacino		Amicacina	
	%	%	P	%	P	%	P
<b>Infecções respiratórias (n=209)</b>							
Meropenem	80,3	83,6	0,41	82,3	0,62	83,3	0,45
Ceftazidima	62,4	69,9	0,12	68,5	0,21	71,0	0,07
Piperacilina-tazobactam	62,6	72,3	0,04	70,3	0,11	71,7	0,06
Ciprofloxacino	63,8	66,5	0,59	-	-	68,1	0,38

**Tabela V.** Proporção de gram negativos nas infecções urinárias, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

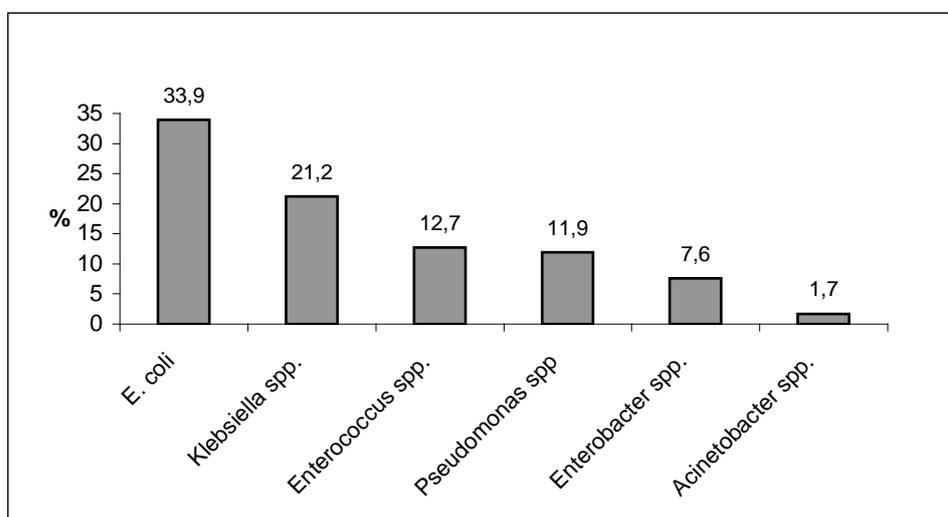
	Monoterapia	Gentamicina		Ciprofloxacino		Amicacina	
	%	%	<i>P</i>	%	<i>P</i>	%	<i>P</i>
<b>Infecções urinárias (n=101)</b>							
Meropenem	96,5	96,4	0,98	-	-	96,4	0,98
Ceftazidima	64,0	68,7	0,48	100	-	79,8	0,01
Piperacilina-tazobactam	54,2	55,2	0,92	75,0	0,42	70,7	0,06
Ciprofloxacino	50,0	75,0	0,46	-	-	66,7	0,66

**Tabela VI.** Proporção de gram negativos nas infecções de corrente sanguínea, segundo perfil de sensibilidade convencional vs. perfil de sensibilidade combinado.

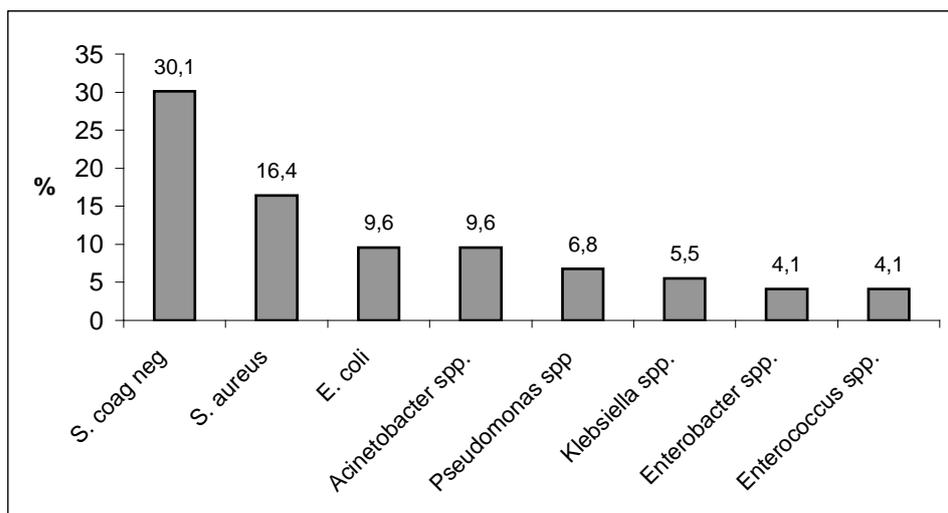
	Monoterapia	Gentamicina		Ciprofloxacino		Amicacina	
	%	%	<i>P</i>	%	<i>P</i>	%	<i>P</i>
<b>Infecções de corrente sanguínea (n=36)</b>							
Meropenem	83,9	86,7	0,76	89,3	0,54	86,7	0,76
Ceftazidima	71,9	80,6	0,41	75,9	0,72	83,9	0,25
Piperacilina-tazobactam	65,5	79,3	0,24	77,8	0,31	79,3	0,24
Ciprofloxacino	63,3	79,3	0,17	-	-	79,3	0,17



**Figura 1.** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções respiratórias.

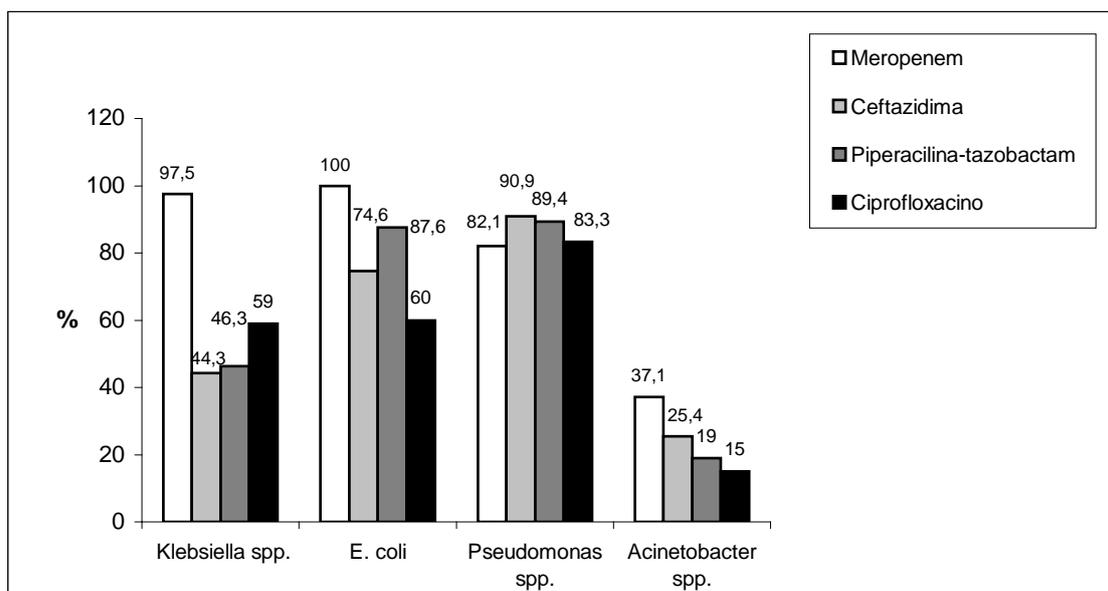


**Figura 2.** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções urinárias.



**Figura 3.** Prevalência dos principais germes encontrados nas infecções de corrente sanguínea.





**Figura 4.** Perfil de sensibilidade dos microrganismos mais prevalentes.

# **ANEXOS**

## Anexo I

### IDENTIFICAÇÃO

Identificado n°:

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário:

Idade: \_\_\_\_\_ Data nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ( ) masculino ( )  
feminino

Data de internação no HCPA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Unidade inicial de  
internação: \_\_\_\_\_

Diagnóstico da internação:

Especialidade: ( ) \_\_\_\_\_

Procedimento Cirúrgico? ( ) Sim ( ) Não

Internação prévia HCPA (inclusive emergência)? ( ) Sim ( ) Não Dias de internação  
prévia HCPA: ( ) dias

Internação prévia no CTI? ( ) sim ( ) não Dias de internação prévia CTI: ( )  
dias

Data de internação no CTI \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ CTI: ( ) 1 ( ) 2 ( ) C Número de dias:

### GERME

Dias de internação no HCPA antes da identificação do germe: \_\_\_\_\_ 1º Internação no  
CTI? \_\_\_\_\_

Dias de internação no CTI antes da identificação do germe: \_\_\_\_\_ Quantas internações  
anteriores CTI? \_\_\_\_\_

#### Identificação de germe prévio? ( ) Sim ( ) Não

- |                          |                             |          |          |
|--------------------------|-----------------------------|----------|----------|
| 1)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 2)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 3)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 4)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 5)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 6)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 7)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |
| 8)Qual germe prévio? ( ) | GMR prévio? ( ) Sim ( ) Não | MRSA ( ) | ESBL ( ) |

### MICROBIOLÓGICO

Data do exame: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Material ( )

- |                               |                                    |  |
|-------------------------------|------------------------------------|--|
| 1. Abscesso Abdominal – AB    | 6. Líquido de Ascite – LA          | 11. Secreção de Ferida Operatória – FO |
| 2. Aspirado Traqueal – AT     | 7. Líquido de Derrame Pleural – DP | 12. Urina – UR                         |
| 3. Cateter – CA               | 8. Líquor – LQ                     | 13. Outro – OU _____                   |
| 4. Escarro – ES               | 9. Sangue – SG                     |  |
| 5. Lavado Broncoalveolar – LB | 10. Secreção de Abdômem – SA       |  |

Germe Identificado ( )

- |   |   |  |
|---|---|--|
| 01. <i>Acinetobacter</i> spp            | 11. <i>Flavobacterium indologenes</i>   | 21. <i>Pseudomonas</i> spp                       |
| 02. <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> spp | 12. <i>Haemophilus</i> spp              | 22. <i>Salmonella</i> spp                        |
| 03. <i>Aspergillus</i> spp              | 13. <i>Klebsiella</i> spp               | 23. <i>Serratia</i> spp                          |
| 04. <i>Burkholderia cepacia</i>         | 14. <i>Micobacterium</i> do grupo MOTT. | 24. <i>Staphylococcus aureus</i>                 |
| 05. <i>Candida</i> spp                  | 15. <i>Micobacterium tuberculosis</i>   | 25. <i>Staphylococcus</i> sp. coagulase negativo |
| 06. <i>Citrobacter</i> sp.              | 16. <i>Moraxella</i> spp                | 26. <i>Stenotrophomonas</i> spp                  |
| 07. <i>Cryptococcus neoformans</i>      | 17. <i>Morganella morganii</i>          | 27. <i>Streptococcus pneumoniae</i>              |
| 08. <i>Enterobacter</i> spp             | 18. <i>Mycobacterium</i> spp            | 28. <i>Streptococcus</i> spp                     |
| 09. <i>Enterococcus</i> spp             | 19. <i>Neisseria</i> spp                | 29. Outro microrganismo                          |
| 10. <i>Escherichia coli</i>             | 20. <i>Proteus</i> spp                  |  |

Isolado conforme: ( ) CLSI ( ) HCPA ( ) Não Classificado

Origem da infecção: ( ) H ( ) C ( ) I ( ) Colonização ou Contaminação

Germe Multi-R? ( ) sim ( ) não MRSA ( ) ESBL ( )

Procedimentos invasivos: ( ) sim ( ) não

Apache: \_\_\_\_\_

( ) VM Dias VM ( )

( ) CVC Dias CVC ( )

( ) SVD Dias SVD ( )

Desfecho HCPA: ( ) Alta ( ) Óbito

Dias de internação HCPA:

\_\_\_\_\_

Desfecho após 28 dias de alta HCPA: ( ) Alta ( ) Óbito

Doença de Base

( ) Doenças Hematológicas

( ) Neoplasias (tumores sólidos)

( ) Doenças do Trato Respiratório

( ) Doenças do Trato Gastrointestinal

( ) Endocrinopatia

( ) AIDS

Outra: \_\_\_\_\_

( ) Transplante de medula óssea e órgãos sólidos

( ) Doenças Cardiovasculares

( ) Doenças Neurológicas

( ) Doenças Infecciosas

( ) Síndromes Genéticas

( ) Neuropatia

( ) Doenças reumatológicas

( )

Uso prévio ATB por mais de 48 h (unidades de internação)? ( ) sim ( ) não

( ) Aminoglicosídeo

( ) Macrolídeo

( ) Carbapenêmico

( ) Penicilina

( ) Cefalosporina 1ª ger ( ) Penicilina + inibidor  $\beta$ -lactamase

( ) Cefalosporina 2ª ger ( ) Quinolona

( ) Cefalosporina 3ª ger ( ) Sulfa

( ) Cefalosporina 4ª ger ( ) Vancomicina

( ) Lincosamida

Uso prévio ATB no CTI? ( ) sim ( ) não

( ) Aminoglicosídeo CTI ( ) Macrolídeo CTI

( ) Carbapenêmico CTI ( ) Penicilina CTI

( ) Cefalosporina 1ª ger CTI ( ) Penicilina + inibidor  $\beta$ -lactamase CTI

( ) Cefalosporina 2ª ger CTI ( ) Quinolona CTI

( ) Cefalosporina 3ª ger CTI ( ) Sulfa CTI

( ) Cefalosporina 4ª ger CTI ( ) Vancomicina CTI

( ) Lincosamida CTI

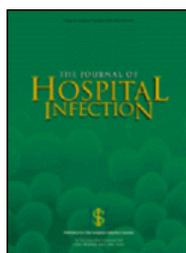
Uso prévio ATB TOTAL? ( ) sim ( ) não

- ( ) Aminoglicosídeo TOTAL ( ) Macrolídeo TOTAL  
 ( ) Carbapenêmico TOTAL ( ) Penicilina TOTAL  
 ( ) Cefalosporina 1ª ger TOTAL ( ) Penicilina + inibidor B lactamase TOTAL  
 ( ) Cefalosporina 2ª ger TOTAL ( ) Quinolona TOTAL  
 ( ) Cefalosporina 3ª ger TOTAL ( ) Sulfa TOTAL  
 ( ) Cefalosporina 4ª ger TOTAL ( ) Vancomicina TOTAL  
 ( ) Lincosamida TOTAL

Antibiograma

		Sensível (0) ou Resistente (1)
1.	Ácido Nalidíxico (NA)	( )
2.	Amicacina (AM)	( )
3.	Amoxicilina + clavulanato (AC)	( )
4.	Ampicilina+ sulbactam (AS)	( )
5.	Ampicilina (AP)	( )
6.	Anfotericina B (NA)	( )
7.	Aztreonam (AZ)	( )
8.	Carbenicilina (CA)	( )
9.	Cefalotina (CL)	( )
10.	Cefazolina (CZ)	( )
11.	Cefepime (CF)	( )
12.	Cefotaxima (CT)	( )
13.	Cefoxitina (CX)	( )
14.	Cefpiroma (CP)	( )
15.	Ceftazidima (CD)	( )
16.	Ceftriaxona (CE)	( )
17.	Cefuroxima/Na (CN)	( )
18.	Ciprofloxacina (CI)	( )
19.	Claritromicina (CR)	( )
20.	Clindamicina (CM)	( )
21.	Cloranfenicol (CO)	( )
22.	Doxaciclina (DO)	( )
23.	Eritromicina (ER)	( )
24.	Ertapenem	( )
25.	Estreptomicina (ES)	( )
26.	Gentamicina (GE)	( )
27.	Imipenem (IM)	( )
28.	Levofloxacina (LE)	( )
29.	Meropenem (ME)	( )
30.	Nitrofurantoína (NI)	( )
31.	Norfloxacina (NO)	( )
32.	Oxacilina (OX)	( )
33.	Penicilina (PE)	( )
34.	Piperacilina + tazobactam (PT)	( )
35.	Rifampicina (RI)	( )
36.	SMT + TMP (ST)	( )
37.	Teicoplanina (TE)	( )
38.	Ticarcilina + clavulanato (TC)	( )
39.	Tobramicina (TB)	( )
40.	Vancomicina (VA)	( )
41.	Tetraciclina (TR)	( )
42.	Outro: _____ ( )	( )

## Anexo 2



### Journal of Hospital Infection

#### Instructions for Authors

(Instructions for referees can be found [here](#) )

Contributions should be submitted online at <http://jhi.edmgr.com>

Manuscripts must be accompanied by a letter signed by the corresponding authors indicating that all named authors have seen and agreed to the submitted version of the paper; that all who are included in the acknowledgements section, or as providers of personal communications, have agreed to those inclusions; and that the material is original, unpublished and has not been submitted elsewhere. Any previous or pending publication of the material in conference proceedings, letters to journals and brief communications etc. must be declared. All Authors must declare whether there are any potential conflicts of interest and any sources of funding.

A fax number and e-mail address must be provided to aid rapid processing of manuscripts.

Authors should retain a copy of all material as the editors cannot accept responsibility for loss.

The Journal will consider for publication Original Articles in English on all aspects of hospital infection as well as Leading Articles and longer Review Articles on subjects of current interest. The journal would not usually publish papers over 8 pages in the journal. This equates to approximately 4000 words in total, which includes summary, text, acknowledgements and references. Each figures and/or tables present will reduce the word count permitted by 200 words.

Suitable review articles will be required to provide a few questions and answers for Continuing Professional Development (CPD).

The correspondence section will include letters discussing topics raised by papers already published either in the Journal of Hospital Infection or elsewhere, or on other matters of interest. Brief accounts of new observations may also be presented as letters. The journal will endeavour to achieve rapid publication of correspondence if these contain new observations. Letters should contain up to 800 words, no more than one table or figure and up to 8 references.

Case reports are not normally published unless they illustrate some exceptional point in the field of infection control. When published, case reports usually appear as a letter to the Editor.

A list of language and copyediting services to authors who need assistance **before** they submit their article for peer review or **before** it is accepted for publication can be found at: <http://authors.elsevier.com/LanguageEditing.html>

#### Arrangement and format of original articles

These would normally comprise the following sections in the order given:

*Title Page*. This should show the title, names of all authors (but not their degrees) and the name of the institution or department where the work was done, as well as the name and address of the author to whom the proofs and correspondence should be sent. A running title not exceeding 40 characters and spaces should be provided on the title page.

*Summary*. This should explain briefly what was done, what was observed and what was 'concluded'. Do not include subheadings within the summary. Summaries should not exceed 250 words.

*Introduction*. A brief statement outlining the purpose and context of the paper, but leaving discussion for the Discussion section.

*Methods*.

*Results*. A statement of results, without discussion of their significance or relationship to those of others. Information may be conveyed in text or in figures or tables but not in both.

*Discussion*.

*Acknowledgements*. Authors should acknowledge help received in carrying out the work reported, eg supply of bacterial strains, permission to study patients, phage or biotyping of strains, according to accepted custom. When the work included in a paper has been supported by a grant from any source this must be indicated.

*References*. References should comply with the 'Vancouver' style. For a full explanation of this see the *Br Med J* 1988; **286**: 401–405.

In the text, references must be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned, and must be **identified by superscript arabic numerals, after punctuation**, eg 'it has been reported<sup>3</sup>...', or '...' as noted by Smith.<sup>4</sup>' The quoted references should be listed in numerical (not alphabetical) order at the end of the article. References cited in tables or in figure legends should be numbered sequentially according to the first mention in the text of the particular table or illustration.

Lists of authors should be given for up to six authors; list the first three for seven or more and add *et al*. Authors are responsible for the accuracy of references and for ensuring that references given in the text comply with those in the list of references. Journal book and chapter references should be set out as below:

## Journals

1. Fallon RJ. Nosocomial infections with *Legionella pneumophila*. *J Hosp Infect* 1980; **1**: 299–305.

## Books and chapters

1. Washington JA, Barry AL. Dilution test procedures. In: Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP, Eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 2nd edn. Washington, DC: American Society for Microbiology 1979; 410–417.

Titles of journals should be abbreviated in accordance with *Index Medicus* (see list printed annually in the January issue of *Index Medicus*). Whenever possible, please include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples:

1. Russell AD, McDonnell G. Concentration: a major factor in studying biocidal action. *J Hosp Infect* 2000; **44**: 1–3. doi:10.1053/jhin.1999.0654.
2. Jacobsson BM, Hijelte L, Nystyröm B. Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect* 2000. doi:10.1053/jhin.1999.0658.

www addresses must **not** be used as references.

**Papers that are submitted with references or other features that do not comply with these instructions will be returned to their authors and may not be considered for publication until they have been resubmitted.**

Method, results and discussion should be restricted to the section so named, except that preliminary results may be included in the Methods section if necessary.

Headings and subheadings may be used in the text. Footnotes should be avoided.

All pages of the manuscript should be numbered consecutively in the order: title page, text, references, tables, figures, legends.

**Keywords**. Authors should provide Keywords from their summary; listing them immediately after the summary.

**Tables**. Tables should be numbered in Roman numerals (eg Table III). Each table should be on a separate sheet and should include a title which makes the meaning clear without reference to the text. Use '-' for 'no observation', or 'not measured'.

**Figures**. Illustrations should be in finished form suitable for reproduction, as large or larger than the final size on the page. Photographs should have strong contrast and be trimmed to exclude unnecessary background. Figures should be planned to fit the proportions of the Journal pages, and details should be easily discriminated at the final size. Colour photographs will be considered only if essential.

All illustrations are to be numbered with arabic numerals as Figures 1, 2, 3 etc. without abbreviation, in the order of their first mention in the text.

A short explicit legend must be provided for each figure. All such legends should be listed together in the final section of the manuscript.

**Bacterial nomenclature**. Organisms should be referred to by their scientific names according to the binomial system. When first mentioned the name should be spelt in full and written in italics. Afterwards the genus should be abbreviated to its initial letter, eg '*S. aureus*' not '*Staph. aureus*'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning unclear the names of microbes should be spelt in full. Only those names which were included in the Approved List of Bacterial Names, *Int J Syst Bacteriol* 1980; **30**: 225–420 and those which have been validly published in the *Int J Syst Bacteriol* since 1 January 1980 have standing in nomenclature. If there is good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, the names should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning the nomenclatural status of the name should be made in the text (for an example see *Int J Syst Bacteriol* 1980; **30**: 547–556). When the genus alone is used as a noun or adjective, use lower case roman not underlined, eg 'organisms were staphylococci' and 'acinetobacter infection'. If the genus is specifically referred to, use italics, eg 'organisms of the genus *Staphylococcus*'. For genus in plural, use lower case roman eg 'salmonellae'; plurals may be anglicized eg 'salmonellas'. For trivial names, use lower case roman eg 'meningococcus'.

**Numbers, measurements and statistics**. Numbers one to nine are written unless they are measurements (eg 5 mL). Numbers greater than nine are spelled out if they begin a sentence, or when clarity requires it. Numbers above and including 10 000 have a space, not a comma. A decimal point is preceded by a number or cypher, eg '0.5'. Decimal points in columns should be aligned vertically. Dates are usually provided in full: 14 April 1949. Measurements may be expressed in SI or non-metric units. Use 10 mL/h rather than -1 or per. When referring to microbial concentrations use expressions such as ' $10^x$ ', not ' $x \log_{10}$ '. When referring to changes in microbial concentration, use expressions such as 'reduced by a factor of  $10^x$ ', not 'reduced by  $x \log_{10}$ '; 'a  $\log_{10}$  reduction factor of  $x$ ' may also be used.

**Abbreviations**. Use capitals for: MIC, MBC, WBC, RBC, DNA, RNA, Group A, B etc. for antigenic or other groups, HPA, CDSC, CDC, WHO, CSF, MSU, EMU, CSU. Use cfu, pfu, mm, m, min, h, in, ft, g, kg, mL, L, im, iv, iu, P (probability). Use sp. and spp. (species, singular and plural). Use Gram's stain and Gram-negative bacillus.

**Date format**. Use European Date format.

**Spelling**. Use British spellings: *Haemophilus*, haematology, paediatrics, leucocyte, leukaemia, bacteraemia, sulphonamides, aetiology; but note neutropenia, fetal. Please note the journal uses UK 'z' spelling (eg, colonizes).

**Drugs**. These should be referred to by their approved and not proprietary names; for guidance, see the British National Formulary

## Additional points to note

- Use two carriage returns to end headings and paragraphs.
- Type text without end of line hyphenation, except for compound words.
- Do not use the lower case letter 'l' (el) for '1' (one) or 'O' for '0'. (They have different typesetting values.)
- Be consistent with punctuation and only insert a single space between words and after punctuation.
- Please include a list of any special characters you have had to use, eg Greek, maths.

The Editor retains the customary right to make changes in style and language without consultation.

## Copyright Information

Authors submitting a manuscript do so on the understanding that, if it is accepted for publication, exclusive copyright of the paper shall be assigned to The Hospital Infection Society.

## Permissions Information

Any material which has been published elsewhere and is contained in a contribution to the Journal must be accompanied by a statement giving permission to reproduce the material signed by the author(s) and publishers concerned. When submitting material related to commercial products it may, in some circumstances, be appropriate for the author to forward a copy of the contribution to the manufacturers before publication.

**Proofs**

Page proofs will be submitted to the first named or corresponding author. Major alterations will be charged to the author.

**Offprints**

Offprints of each paper can be ordered at proof stage when a scale of costs will be supplied.

**Contact Details:**

Journal of Hospital Infection  
162 King's Cross Road  
London  
WC1X 9DH  
Tel: 0207 713 0273  
Fax: 0207 713 0255  
Email: [jhi@his.org.uk](mailto:jhi@his.org.uk)

**Submission via Editorial Manager**

Manuscripts should be submitted to the journal online via the Editorial Manager website, <http://jhi.edmgr.com>.

Authors need to register before submitting their first manuscript online. Click 'REGISTER' on the main navigation menu at the top of the screen; a screen will open, requesting First and Last names and e-mail address. Click "OK" upon completion to access the Registration Page. Authors must enter their personal information to begin the process. Note that information fields marked with asterisks can not be left empty. At the bottom of the form is a field where authors must pick a preferred username which is required to access the Editorial Manager system thereafter. Confirm that the information entered is correct on the subsequent "Registration Confirmation" page and click the "Continue" button at the bottom.

Upon registering with the Editorial Manager system, a notification will be sent to the e-mail address specified in the registration information. It will contain the username and password required to log in. To log in, click 'LOGIN' on the main navigation menu at the top of the screen. Enter the username and password in the appropriate fields then select 'Author Login' to access the Author Main Menu – a list of functions authors are enabled to perform in the system.

Click 'Submit new Manuscript' to begin the submission process and access the interface via which all the data that comprises the manuscript – text, images and descriptions – is submitted. The text of the article should conform to the arrangement and format detailed above and should be uploaded to the website as a Microsoft Word or Word Perfect document. **PDF files must not be uploaded.** Figures can be submitted in a variety of formats, although JPEG (.jpg) or TIFF (.tif) files at a resolution of at least 300 dots per inch (dpi) for colour images and 1000 dpi for black and white images are preferred. Illustrations should be planned at their final size. Line illustrations should be in a separate file and not embedded in the text.

Once you have logged in to the system, you will be brought to the Author Main Menu (see below).



Click 'Submit new Manuscript' to begin the submission process. You will be brought to the Submit New Manuscript menu (see below).

It is from this interface that you will submit all the data that comprises your manuscript – text, images and descriptions.

#### Enter Article Title

Enter the title of your article in the space provided. Click 'Next' when you're ready to move forward.

#### Select Article Type

Using the drop-down menu, select the article type that best describes your manuscript. Click 'Next' to proceed.

#### Add/Edit/Remove Authors

You may add the names of other people who were involved in the creation of the manuscript. Only you as the Corresponding Author will receive any e-mail notifications from the system. You may change the person designated as the Corresponding Author, but this person must be a registered Editorial Manager user, as they will need to be contacted throughout the submission process. Other Authors do not need to be registered with the system, but may be included for the purpose of appearing in the printed version of the manuscript if it is selected for publication. A first name and last name are required – affiliation information isn't a required entry, however it will aid an Editor who wishes to select Reviewers who aren't affiliated with those who are involved in the creation of the manuscript. You **don't** need to re-enter yourself in the list of authors, as you are listed already as the corresponding author. Click 'Next' to proceed.

#### Select Classifications

Click 'Select Document Classifications' to open a window containing a list of the classifications pertaining to this journal. Click the checkbox next to any classification which is relevant to your submission. You may select as many classifications as is appropriate. Click 'Submit' when you are done. Click 'Next' to proceed.

#### Additional Information

Please enter your total word count which includes summary, text, acknowledgements and references. Enter the number of figures and tables submitted and detail information regarding any conflict of interest and/or sources of funding.

#### Enter Comments

Enter any comments you would like to send to the editorial office. These comments do not appear in your manuscript. Click 'Next' to proceed.

#### Select Region of Origin

Please select the submissions region of origin from the list provided.

#### Attach files

For each item you want to provide choose the Item (Items that are required will be marked with an asterisk (\*)), enter a Description, locate the file with the 'Browse' button, then click 'Attach This File' to upload the file (uploading may take several minutes for larger files). If you have saved your manuscript on your desktop or C drive of your computer you'll be able to select it and attach it. **Manuscripts MUST conform to the arrangement and format detailed above**. Please attach Figures as separate TIFF or JPG files to make for ease in publishing. As each item from the drop-down menu is attached, you'll see that a list of what you'll be sending to the Editorial Office is building at the bottom of the screen.

Repeat this process until all items in your submission have been attached. You can see everything you've attached in the list at the bottom. When all Items have been attached ensure they are in correct order by editing the order number which the files are listed and click 'update file order' button. When all the items are listed correctly, click 'Next' at the bottom of the page. You'll again be able to see what you're sending to the Editorial Office, and can make sure that everything you want to include is listed. A message will prompt you if you've left out any of the required pieces of the submission.

Click 'Send'. A message will appear on the screen thanking you for your submission, and an e-mail verification will be sent. Your manuscript will now be filed in the '**Submissions Waiting for Author's Approval**' in your Author Main Menu. To complete the process you'll need to make one final approval before the Editorial Office receives your submission. (See 'Reviewing and approving your manuscript' in the following section).

If you are unable to complete the submission process, your data will not be lost. You can access your unfinished submission in the '**Incomplete Submissions**' list on your Author Main Menu.

#### Reviewing and approving your manuscript

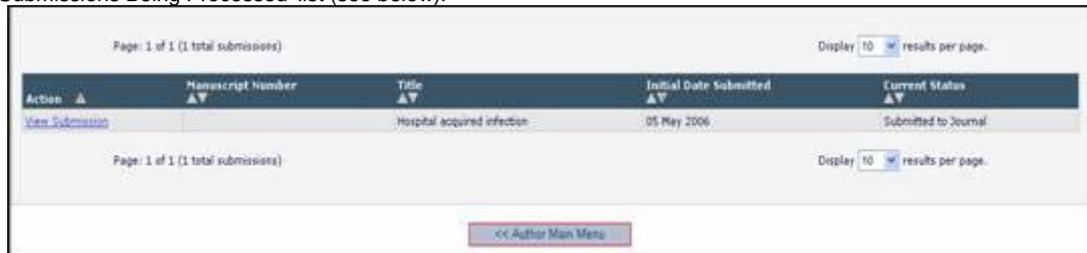
You must approve your submission before it is sent to the journal office. Click 'Submissions Waiting for Author's Approval' to bring up a table containing all manuscripts that are waiting to be viewed and approved by you (see below).



Once the PDF version of your manuscript has been created by the system, you will see a set of links in the Action column of the table. 'View Submission' allows you to view the PDF version of your submission (if you do not have Adobe Acrobat installed on your system, simply click the 'Get Acrobat Reader' icon at the bottom of the Submissions Needing Approval menu and follow the instructions from Adobe's web site). You may choose to make alterations to your submission such as spelling corrections, description changes, extra graphics, etc. – you can do this by selecting 'Edit Submission'. If there is a problem creating the PDF you're viewing, there will be a message in the PDF explaining what may have caused the problem. **Edit Submission** will bring you to the same interface you used when you initially submitted the manuscript. You can remove or add files at the Attach Files portion of the submission if you need to change anything. If you do make changes, a new PDF file for you to view and approve will be built. Once you are satisfied with your submission and are ready to send it to the journal office, click 'Approve Submission'. You may also choose to remove your manuscript from the system by selecting 'Remove Submission' (the Manuscript will not be submitted to the journal office for review). When you approve your submission, it will now be filed in the 'Submissions Being Processed' list in your Author Main Menu.

#### Tracking the progress of your submission

Once your manuscript has been submitted to the journal, you can track its progress by viewing your submission in the 'Submissions Being Processed' list (see below).



You will be notified when the journal has made a decision.

#### Instructions to submit a revised manuscript

Files you must have available:

- 1) Revised manuscript file. Use a short file name, such as revised.doc for your revised manuscript file.
- 2) File containing the revision letter listing all changes or a rebuttal against each point which has been raised.

Steps to Revise Your Manuscript:

1. Log in to Editorial Manager
2. Click Author Login.
3. This will take you to the Author Main Menu.
4. Click '**Submission Needing Revision**'. **DO NOT CLICK SUBMIT NEW MANUSCRIPT.** (If you start your revision, and get interrupted/have a problem, your paper will move into your "Incomplete" box.)
5. Once you've clicked the link to "Revise Manuscript" it will take you to the same interface that you used to submit a new manuscript. You can skip over all the steps (Entering Title...etc) and go directly to "Attach Files." You can get to "Attach Files" by either clicking through each page using the "Next" button, or more easily by clicking the "Attach Files" menu item on the left hand side of the screen.
6. You'll see all the components of your original manuscript. **DO NOT INCLUDE ORIGINAL FILES WHICH YOU HAVE REVISED**. You'll just need to upload your revised files and Revision letter.
7. Click the Item in the drop-down box. Select Manuscript. Browse for your revised File. "Attach" revised.doc (or whatever you have named your revised manuscript).
8. Click the Item drop-down box to attach your "Revision letter" file, using the same steps as #7.
9. After attaching all revised files and ensuring the files are in the correct order, click **Next** at the bottom of the page.
10. You are taken to the next page. If everything you attached is listed, click "build PDF for my approval". You'll need to wait a few minutes, then check your "Submissions Waiting Author's Approval" box to view the file that was built to make sure everything processed. You must click "**Approve Submission**" for your revision to be sent it to the editorial office.

#### Changing your password

You may at any time change your password. To do so, log in to the system and select 'Update My Information' from the main navigation menu at the top of the screen (see below).



This will bring you to the Update My Information page where you can change your password and enter new contact details.