

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2019/2020

Juliana Dolores Marques Branquinho  
Estratégias para o controlo de infeção em unidades de  
cuidados intensivos: uma breve revisão

Infection control strategies in intensive care units: a  
short revision

janeiro, 2020

FMUP

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Juliana Dolores Marques Branquinho  
Estratégias para controlo da infeção em unidades de  
cuidados intensivos: uma breve revisão

Infection control strategies in intensive care units: a  
short revision

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Microbiologia**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutor Luís Cobrado**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)**

janeiro, 2020

**FMUP**

Eu, Juliana Dolores Haques Branquinho, abaixo assinado, nº mecanográfico 201400569, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 25/01/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Juliana Branquinho

NOME

Juliana Dolores Marques Branquinho

NÚMERO DE ESTUDANTE

201400569

E-MAIL

juliana.dm.branquinho@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Microbiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRRAFIA (riscar o que não interessa)

Estratégias para o controlo de infeção em unidades de cuidados intensivos: uma breve revisão

ORIENTADOR

Doutor Luís Cobrado

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE. | <input type="checkbox"/>            |
| DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.  | <input type="checkbox"/>            |

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 25/01/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

*Juliana Branquinho*

# **ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLO DE INFEÇÃO EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: UMA BREVE REVISÃO**

**INFECTION CONTROL STRATEGIES IN INTENSIVE CARE UNITS: A SHORT REVISION**

## **AUTORES:**

J. Branquinho – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Porto, Portugal

L. Cobrado,<sup>1,2,3</sup>

1Division of Microbiology, Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200 Porto, Portugal

2Burn Unit, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

3CINTESIS, Center for Health Technology and Services Research, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

## **CORRESPONDÊNCIA:**

Juliana Branquinho – Solar da Lapa, 3 – 2º direito, 3660-444 S. Pedro do Sul, Portugal

+351 933570016 – [juliana.dm.branquinho@gmail.com](mailto:juliana.dm.branquinho@gmail.com)

## RESUMO

Os doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) são particularmente vulneráveis a infeções nosocomiais por microrganismos multirresistentes a antimicrobianos (OMR), como *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (SAMR), *Enterococci* resistentes à vancomicina (ERV), *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC), *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida auris*. Por outro lado, as infeções nas UCI por OMR têm um prognóstico pior do que as causadas por microrganismos suscetíveis, pelo que justificam uma maior preocupação e um esforço redobrado na sua prevenção e controlo.

As estratégias gerais de controlo de infeção incluem higienização das mãos (HM), limpeza e desinfeção do ambiente, medidas de isolamento, descolonização e descontaminação dos doentes e programas de prevenção de resistência aos antimicrobianos (PPRA). O impacto de cada uma destas medidas varia com o microrganismo implicado, com a adesão às mesmas e também com cada contexto clínico. Contudo, embora existam alternativas promissoras em desenvolvimento para tratar/prevenir OMR, as medidas de controlo de infeção continuam a ser fundamentais.

Este trabalho pretende rever de forma breve as estratégias de prevenção e as medidas de controlo de infeção por OMR particularmente relevantes em UCI, fundamentada nos mais recentes dados epidemiológicos e recomendações publicadas.

**Palavras chave:** Estratégias de controlo de infeção; microrganismos multirresistentes; unidade de cuidados intensivos; *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente; *Enterococci* resistentes à vancomicina; *Acinetobacter baumannii*; *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida auris*.

## ABSTRACT

Intensive care unit (ICU) patients are highly vulnerable to nosocomial infections caused by multidrug-resistant organisms (MDRO), like methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococci*, *Acinetobacter baumannii*, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida auris*. Also, ICU acquired infections caused by MDRO have worse outcomes than the ones caused by organisms that are susceptible to antimicrobials and for that reason MDRO's infections are particularly worrying and require extra efforts for their preventions and control.

General strategies of infection control include hand hygiene, environment cleaning and disinfection, isolation, patient's decolonization and decontamination and antimicrobial stewardship. The impact of each of these measures varies with the pathogen involved, the staff adherence and with the clinical context. However, these general strategies are fundamental for infection control, even though new promising strategies are being created.

This work intends to be a short revision of prevention and control strategies of infection by MDRO particularly important in ICU based on the most current epidemiological data and recommendations.

**Keywords:** Infection control practices; multidrug-resistant organisms; intensive care unit; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; vancomycin-resistant *Enterococci*, *Acinetobacter baumannii*; carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Candida auris*.

## INTRODUÇÃO

Os doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) são particularmente vulneráveis a infeções nosocomiais.<sup>1</sup> Enquanto estas infeções causam complicações em cerca de 5% de todos os internamentos, essa percentagem é de quase 20% para doentes internados em UCI.<sup>2</sup>

Por outro lado, as UCI são áreas onde há um grande risco de emergência e disseminação de microrganismos multirresistentes a antimicrobianos (OMR), porque os fatores de risco como, por exemplo, a utilização de antimicrobianos de largo espectro, de inibidores das bombas de prótons, de depressores do trânsito gastrointestinal, de nutrição parenteral, de ventilação mecânica e de cateteres urinários e vasculares, são muito prevalentes nestas unidades.<sup>3,4</sup> Relativamente ao doente, os fatores de risco para aquisição de OMR nas UCI incluem, ainda, internamento prolongado e cirurgia recente, além de outros procedimentos invasivos.<sup>3</sup> Quanto à própria UCI, um fator de risco importante é a pressão de colonização, ou seja, quanto maior for a densidade de indivíduos colonizados com um OMR, maior a probabilidade da sua transmissão através do contacto entre profissionais de saúde, doentes e ambiente.<sup>5</sup> A pressão de seleção é um fator de risco comprovado para a maioria dos OMR, incluindo *Enterococci* resistentes à vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR), *Enterobacteriaceae* produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBL-E), e *Clostridium difficile* (5 – 26-28).<sup>5</sup>

OMR são microrganismos patogénicos que têm resistência *in vitro* a mais de um antimicrobiano e que, dependendo do nível de resistência, podem ser classificados como multirresistentes (resistentes a um agente antimicrobiano em três ou mais classes de antimicrobianos), extensivamente resistentes (resistentes a agentes em todas as classes, à exceção de duas ou menos) e panresistentes (resistentes a todos os agentes em todas as classes).<sup>6</sup>

Enquanto SAMR continua a figurar na lista dos microrganismos resistentes mais frequentemente envolvidos em infeções associadas a cuidados de saúde (IACS), recentemente, um grupo mais alargado de OMR tem merecido atenção.<sup>1,3</sup> Este grupo de agentes patogénicos, que associam multirresistência a um grande potencial de disseminação, inclui *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemos, ESBL-E, *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC), ERV, *Pseudomonas aeruginosa* extensivamente-resistente e espécies de *Candida* multirresistentes.<sup>3</sup>

O estudo EPIC II,<sup>1</sup> publicado em 2009, que avaliou a prevalência de infeções nas UCI, revelou que 51% dos doentes estavam classificados como infetados à data do estudo. Globalmente, os OMR mais frequentemente isolados foram SAMR (10%), ERV (2%) e ESBL-E (2%). No entanto, as percentagens dos microrganismos isolados variaram consideravelmente com a área geográfica e, por exemplo, as percentagens de infeções causadas por *Acinetobacter* spp. variaram entre 4% nos Estados Unidos e 19% na Ásia, enquanto as causadas por SAMR variaram entre 9% na Europa Ocidental e 20% em África.

As infeções nas UCI por OMR têm um impacto maior do que as causadas por microrganismos suscetíveis, tanto na mortalidade, como na duração da hospitalização e nos custos hospitalares,<sup>7</sup> pelo que justificam esforços redobrados no seu controlo.



## **OBJETIVOS**

Pretende-se com este trabalho fazer uma breve revisão sobre estratégias de prevenção e medidas de controlo de infeção por OMR particularmente relevantes em UCI, fundamentada nos mais recentes dados epidemiológicos e recomendações publicadas.

## **CONTROLO DE INFEÇÃO: ESTRATÉGIAS GERAIS**

As estratégias de controlo de infeção podem ser divididas em dois grupos: controlo vertical e controlo horizontal.<sup>8</sup> As medidas de controlo vertical de infeção são dirigidas a OMR específicos e são baseadas na identificação de portadores e implementação de medidas de controlo individuais, tais como descolonização desses portadores e/ou isolamento de contacto.<sup>9</sup> Já as medidas de controlo horizontal de infeção não dependem de um OMR em particular e envolvem estratégias de controlo de infeção gerais e/ou aplicadas de forma universal. Incluem higienização das mãos (HM), uso universal de luvas e/ou bata descartável, descolonização universal, programas de prevenção de resistência aos antimicrobianos (PPRA), limpeza e desinfeção do ambiente.<sup>9</sup>

O impacto das medidas de cada um dos grupos varia com o microrganismo implicado, com a adesão às mesmas e também com cada contexto clínico, mas a maioria dos programas de controlo de infeção envolve tanto estratégias verticais como horizontais.<sup>10</sup>

### **Higienização das mãos (HM)**

A higienização das mãos (HM) tem um papel muito importante e reconhecido na prevenção da disseminação de microrganismos e continua a ser considerada a medida mais custo-eficaz na prevenção de IACS, apesar de globalmente as taxas de adesão nos cuidados de saúde não serem as ideais (estimadas em 30% a 40% em UCI).<sup>9,11,12</sup>

Os desinfetantes de mãos à base de álcool são eficazes a reduzir a carga bacteriana e aumentam a adesão à HM, com relatos de aumento de 9% para 31%.<sup>12,13</sup> As soluções alcoólicas para HM têm uma utilização mais conveniente (decorrente de tornarem o processo de HM mais célere e da maior facilidade de distribuição de dispensadores), mas não substituem a remoção mecânica da sujidade. Assim, no início e final do turno e sempre que as mãos estejam visivelmente sujas (p. ex. com sangue ou secreções) a lavagem prévia das mãos com água e sabão está indicada, de modo a diminuir mecanicamente a carga microbiana. Tirando as situações anteriores, é apropriado utilizarem-se desinfetantes de mãos à base de álcool para HM.<sup>9</sup>

Como referido, a HM tem um papel basilar no controlo de disseminação de infeções e, por outro lado, as taxas de adesão continuam a não ser as desejáveis, pelo que investir em melhorá-las é muito relevante. Nos programas de HM mais bem-sucedidos, a monitorização à adesão e a divulgação dos resultados da prestação parecem ser os aspetos mais importantes.<sup>14,15</sup> Alguns métodos de avaliação da adesão à HM são a observação direta anónima, a determinação do consumo do produto de higiene e a existência de sistemas de monitorização eletrónicos.<sup>14,15</sup>

Também a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2009, nas suas recomendações para a implementação e avaliação de programas de HM em cuidados de saúde, sugeriu aumentar a disponibilidade de soluções à base de álcool para a HM, a formação dos intervenientes, a observação e divulgação da prestação, o uso de lembretes e, ainda, apoio administrativo e institucional.<sup>16</sup> No entanto, uma meta-análise analisou o impacto do conjunto destas medidas nas taxas de infeção ou colonização e observou-se apenas uma redução ligeira e com nível baixo de evidência.<sup>17</sup>

Outras estratégias que podem ser importantes para o sucesso dos HM incluem a psicologia da mudança de comportamento, com resultados promissores.<sup>18,19</sup>

## **Limpeza e desinfeção do ambiente**

O ambiente imediatamente à volta do doente é contaminado pela sua população microbiana, área que foi apelidada de *zona do doente* pela OMS, e cuja limpeza tem um papel muito importante no controlo da transmissão de infeções.<sup>16,20</sup>

Em 2002, a OMS com o contributo de outras organizações, publicou um guia prático para a prevenção de infeções nosocomiais.<sup>21</sup>

A limpeza de rotina tem o potencial de remover mecanicamente a maior parte dos microrganismos do ambiente hospitalar, dado que 90% destes se encontram na sujidade visível. Cada instituição deverá ter protocolos adequados que especifiquem a frequência da limpeza e os produtos de limpeza a utilizar para as superfícies e dispositivos médicos reutilizáveis.<sup>21</sup>

De acordo com a probabilidade de contaminação e o nível de assépsia necessário, as áreas hospitalares podem ser classificadas de A a D, devendo os métodos de limpeza e desinfeção ser os adequados. As zonas D, que incluem as UCI, são as mais sensíveis, estando indicada a limpeza com solução detergente/desinfetante e equipamento de limpeza exclusivos da unidade e, também, a limpeza diária de todas as superfícies horizontais e todas as áreas de sanitários.<sup>21</sup>

O nível de desinfeção varia consoante os produtos ou processos aplicados e pode ser classificado em elevado, intermédio ou baixo.<sup>21</sup> A desinfeção de nível elevado destrói todos os microrganismos, exceto esporos bacterianos. Agentes ativos utilizados incluem ácido peracético, dióxido de cloro, formaldeído, glutaraldeído, hipoclorito de sódio, peróxido de hidrogénio estabilizado e aldeído sucínico. Já a desinfeção de nível intermédio é capaz de inativar o *Mycobacterium tuberculosis*, bactérias vegetativas, a maioria dos vírus e a maioria dos fungos, mas não os esporos bacterianos. São exemplos de agentes utilizados os derivados dos fenóis, álcoois etílico e isopropílico. Por fim, a desinfeção de nível baixo destrói a maioria das bactérias, alguns vírus e alguns fungos, mas não destrói bactérias mais resistentes tais como *Mycobacterium*. Utilizam-se amónios quaternários, agentes anfipróticos e amino ácidos.

É sabido que vários microrganismos sobrevivem por períodos prolongados em superfícies (paredes, chão, cortinas, colchões, bombas infusoras, monitores, lavatórios, etc) e há também evidência que alguns deles (SAMR, ERV, *C. difficile*, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e norovirus) podem ser facilmente transmitidos a partir das mesmas.<sup>20,22</sup> Alguns dos OMR capazes de contaminar superfícies sobrevivem à desinfeção,

umentando ainda mais o risco de transmissão.<sup>22</sup> Por exemplo, observou-se que a admissão a um quarto onde o ocupante prévio era portador de um OMR (especialmente nos casos de OMR com sobrevivência prolongada no meio ambiente, como ERV, *A. baumannii*, SAMR ou *C. difficile*) aumenta o risco do novo doente adquirir o mesmo agente infeccioso.<sup>22</sup> Tal facto sublinha o risco de contaminação ambiental como potencial fonte de infeção.<sup>23</sup>

Superfícies de contacto frequente, como a cama e as suas barras de proteção, o comando da TV, os botões de chamada e o carrinho de medicamentos são as mais propensas a estar contaminadas.<sup>24</sup> Há evidência de que estas superfícies de contacto frequente são negligenciadas na limpeza de rotina, havendo aqui uma oportunidade de melhoria das práticas de limpeza e de redução da transmissão de infeção.<sup>25</sup>

À semelhança do que acontece em programas de HM, há evidência de que a avaliação e revelação do resultado melhoram a eficácia da limpeza em UCI.<sup>26</sup> Num estudo multicêntrico,<sup>26</sup> cobriram-se as superfícies de contacto frequente com uma substância transparente fluorescente de fácil remoção, informando-se depois a equipa de limpeza sobre a eficácia na eliminação da mesma, de forma repetida. O conhecimento da qualidade do trabalho levou a melhoria da limpeza de 49.5% para 82%. É por isso recomendável que os hospitais façam auditorias sobre a qualidade da limpeza, para que seja possível comparar os resultados. Outras estratégias para tal são a observação direta, a recolha de material para cultura e a medição do ATP depois da limpeza.<sup>27</sup>

Têm sido publicados vários estudos sobre tecnologias e materiais que podem reduzir o risco de contaminação ambiental, tais como a desinfeção com vapor ou nebulização de peróxido de hidrogénio, desinfeção terminal com luz ultravioleta (UV), materiais de limpeza com ultramicrofibras e biocidas à base de cobre (5 – 67%).<sup>28</sup>

Observou-se que a desinfeção com vapor de peróxido de hidrogénio reduziu significativamente a contaminação de superfícies hospitalares com ERV, *C. difficile*, bacilos gram-negativos resistentes à gentamicina, *A. baumannii* e SAMR.<sup>29,30</sup> Esta metodologia foi também eficaz como medida de controlo de infeções, terminando surtos de *Serratia* spp, de SAMR policlonal e reduzindo significativamente a incidência de infeção por *C. difficile* numa instituição.<sup>29</sup> Num estudo randomizado, a desinfeção com vapor de peróxido de hidrogénio diminuiu em 64% a aquisição de OMR e *C. difficile* pelos doentes, e em 75% a de ERV, quando comparada com o controlo.<sup>31</sup> Este método de desinfeção ambiental não parece danificar os instrumentos médicos. No entanto, o quarto onde é aplicado deve ser selado, só podendo ser utilizado algumas horas depois, o que pode dificultar a sua implementação nas UCI.<sup>32</sup>

A desinfeção em ambiente hospitalar por luz ultravioleta utiliza dispositivos automáticos que irradiam luz UV-C e é capaz de reduzir significativamente a contaminação por SAMR, ERV, *C. difficile* e *Acinetobacter* spp.<sup>33,34</sup> Há ainda evidência de que este método de desinfeção terminal diminui globalmente as taxas de colonização por *C. difficile* e ERV.<sup>35</sup> Esta tecnologia não necessita que os quartos sejam selados mas, pelo risco de lesão ocular, os profissionais de saúde devem permanecer fora do espaço enquanto ocorre a irradiação, havendo ainda necessidade de limpeza manual prévia para eliminação da maior contaminação que possa impedir a ação da luz UV.<sup>33,34</sup>

As microfibras são um material superior ao algodão na limpeza de superfícies e as ultramicrofibras poderão ser ainda melhores, umas vez que são

mais finas e foram criadas para serem utilizadas com pequenos volumes de água, sem adição de detergentes ou biocidas, fazendo uso dos fenômenos físicos de atração estática e efeito capilar para remover partículas.<sup>36,37</sup> Um estudo mostrou vantagem adicional na impregnação de uma solução biocida com cobre (CuWB50) nos panos ou em esfregonas de ultramicrofibras, uma vez que a redução na contagem de microrganismos viáveis uma hora após limpeza foi de 56.3%, comparando com 30% quando as ultramicrofibras foram utilizadas com água.<sup>37</sup>

Independentemente da estratégia de limpeza ou desinfecção utilizada a recontaminação subsequente não é prevenida, pelo que foram desenvolvidas superfícies com propriedades antimicrobianas com o intuito de reduzir a carga microbiana de forma sustentada.<sup>38,39</sup> Uma vez que têm efeitos antimicrobianos diretos, os metais cobre e prata foram utilizados para recobrir estas superfícies.<sup>38,39</sup> Parece haver evidência de que o número de infecções nosocomiais reduziu significativamente quando os doentes foram admitidos em quartos com superfícies impregnadas com cobre em vez de quartos com superfícies usuais (8.95 vs 15.16 por 1000 doentes-dia;  $p = 0.00003$ ), com redução da aquisição de SAMR e ERV (6.12 vs 8.8 por 1000 doentes-dia;  $p = 0.03$ ).<sup>29</sup> Noutro estudo, as contagens microbiológicas de ERV e coliformes em superfícies de equipamento de elevado contacto foram significativamente menores quando recobertos por iões de cobre, embora tal não se tenha verificado para SAMR e *C. difficile*.<sup>40</sup>

## Isolamento

A ausência ou o uso inapropriado de medidas de isolamento facilita a transmissão de microrganismos patogénicos de doentes ou profissionais de saúde, colonizados ou infetados, a outros doentes.<sup>20</sup> Para que as medidas de isolamento sejam eficazes, pode ser necessário pesquisar alguns agentes infecciosos aquando da admissão à UCI e manter a vigilância, principalmente em contexto de elevado risco de infeção e multirresistência.<sup>19,41</sup>

Alguns aspetos estruturais, como a existência de um número suficiente de quartos individuais e de quartos com pressão negativa, também são importantes para evitar a difusão de OMR nas UCI.<sup>42</sup> Há evidência de que a redução de várias camas para quartos individuais diminui a aquisição de ERV, SAMR, e *C. difficile* em UCI.<sup>43</sup> O Centro Europeu para a Prevenção e Controlo de Doenças recomenda que, sempre que possível, os doentes portadores de OMR sejam isolados num quarto individual com casa de banho privativa.<sup>44</sup> Havendo limitações estruturais, uma alternativa é agrupar os doentes portadores do mesmo OMR no mesmo quarto, reservando os quartos individuais para situações clínicas com maior potencial de transmissão, tal como quando existem feridas abertas com drenagem, produção incontrolada de secreções, diarreia, dispositivos invasivos ou alterações de comportamento.<sup>3</sup>

Para além das medidas gerais de prevenção de infeção, as medidas de isolamento de contacto, que incluem uso de luvas ou de luvas e bata descartáveis pelo profissional de saúde que entre em contacto com o doente ou com as áreas potencialmente contaminadas à sua volta, são recomendadas e habitualmente utilizadas na gestão de infeções por OMR.<sup>45,46</sup>

A evidência quanto à utilidade de rastreios e isolamento de contato em UCI não é consensual. Foi publicado que o uso de luvas e batas descartáveis

para todos os contactos teve benefícios na prevenção da aquisição de SAMR, quando comparado com o protocolo habitual.<sup>47</sup> Noutro estudo, conduzido na rede de hospitais para veteranos nos Estados Unidos, houve vantagem na identificação de portadores ou infetados por SAMR e uso de precauções de barreira.<sup>19</sup> Contudo, a incidência de colonização ou infeção por SAMR ou ERV não foi significativamente diferente quando medidas de proteção de barreira foram utilizadas nos doentes positivos, comparado com os cuidados habituais numa UCI de adultos.<sup>48</sup> Ainda assim, a ausência de diferença poderá ser devida a um baixo cumprimento das medidas de isolamento ou a um atraso nos resultados dos rastreios de admissão.<sup>48</sup> Adicionalmente, segundo o estudo MOSAR, a estratégia de rastreio à admissão e isolamento dos doentes com teste positivo tem um impacto baixo na aquisição de OMR se houver uma elevada adesão a HM e descolonização dos doentes com banho com clorexidina.<sup>49</sup>

### **Descolonização da pele e faneras**

Um grande reservatório de OMR na UCI são os próprios doentes portadores, pelo que a descontaminação da pele e faneras com clorexidina pode ser útil como medida de prevenção geral para OMR gram-positivo<sup>50</sup> e, possivelmente, também no controlo de surtos.<sup>42</sup> À clorexidina é atribuída a capacidade de diminuir a carga microbiana na pele do paciente, diminuindo a contaminação ambiental secundária e reduzindo o risco de IACS.<sup>3,29</sup>

Um estudo randomizado com controlo realizado numa UCI cirúrgica comparou a realização do banho dos doentes com uma solução de clorexidina a 2% ou água e sabão, em dias alternados *versus* banhos diários apenas com água e sabão e os resultados mostraram uma redução no risco absoluto de ocorrência de infeções associadas a cuidados de saúde de 9% (95% IC, 1.5% - 16.4%) na primeira situação.<sup>50</sup> E em 2013, um estudo que envolveu 7 727 doentes de UCI, estudou o impacto de banhos diários com esponjas impregnadas com clorexidina *versus* cuidados de higiene habituais e obteve globalmente diminuições de 23% na colonização por OMR e de 28% na incidência de infeções sanguíneas.<sup>51</sup>

Num outro estudo, comparou-se o efeito de três estratégias de controlo de infeção na incidência de infeções sanguíneas. O rastreio de SAMR e isolamento dos portadores foi comparado com descolonização dos portadores e ainda com descolonização universal sem rastreio, e a última intervenção foi a que mostrou uma diminuição mais significativa na incidência de infeções sanguíneas.<sup>52</sup>

No entanto, as vantagens da descolonização com clorexidina não são incontestadas, nem universais, e o resultado do seu uso parece depender do risco de infeção dos próprios grupos de doentes em que é aplicado havendo, portanto, estudos com resultados divergentes.<sup>53</sup> Foram ainda levantadas questões quanto à promoção de resistência quando o seu uso é generalizado. Um estudo mostrou que apesar do uso de clorexidina na pele e faneras de doentes da UCI possa evitar a transmissão de SAMR, paradoxalmente, também pode tornar mais célere a transmissão de estirpes de SAMR portadores dos genes *qacA/B*, que podem ser resistentes a este antiséptico.<sup>54</sup>

## **Descontaminação oral seletiva (DOS) e descontaminação digestiva seletiva (DDS)**

Um estudo de meta-análise publicado em 2018 reviu o uso de descontaminação oral seletiva (DOS) e descontaminação digestiva seletiva (DDS) em doentes internados em UCI.<sup>55</sup> Estas técnicas consistem no uso preventivo de uma mistura de antimicrobianos com atividade contra gram-negativos aeróbios, *Staphylococcus aureus* e leveduras de forma a eliminar este microrganismos em portadores, prevenindo assim infeções. Uma prescrição que pode ser utilizada é tobramicina, colistina e anfotericina B. Na DOS, esta prescrição é aplicada sob a forma de pasta aquando da higiene da orofaringe, 4 vezes ao dia. Já a DDS, para além do uso da pasta, envolve ainda a instilação de uma solução com os mesmos fármacos por sonda nasogástrica e também uma cefalosporina por via endovenosa (habitualmente cefotaxima), durante 4 dias. Existem alternativas a este protocolo referidas na literatura.<sup>56</sup>

A DDS mostrou superioridade em relação a DOS e, em UCI com baixos níveis de resistência a antimicrobianos, ambas as estratégias foram associadas com redução de mortalidade e incidência de bacteriemia adquirida na UCI.<sup>55</sup> No entanto existem resultados contraditórios e, recentemente, um estudo revelou que em doentes mecanicamente ventilados em UCI com prevalência moderada a alta de resistência a antimicrobianos, nem uma nem outra reduziram as infeções sanguíneas por OMR adquiridas na UCI, quando comparadas com o protocolo habitual.<sup>57</sup> Adicionalmente, a terapia de descontaminação, particularmente a DDS, é apontada como potencial causa para o aparecimento de resistência antimicrobiana,<sup>58,59</sup> embora uma meta-análise publicada em 2013 não tenha encontrado relação entre DDS e DOS e resistência antimicrobiana, considerando a evidência insuficiente.<sup>60</sup>

Atualmente, DDS e/ou DOS em portadores de OMR permanecem controversas e não existem recomendações para a descontaminação de portadores de OMR gram-negativos publicadas pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas.<sup>56</sup>

## **Programas de prevenção de resistência aos antimicrobianos (PPRA)**

Com PPRA (programas de prevenção de resistência aos antimicrobianos) promove-se o uso responsável de antimicrobianos, com seleção adequada do fármaco, da dose e do tempo de tratamento, visando melhorar a qualidade dos cuidados evitando resultados indesejáveis, como a resistência antimicrobiana.<sup>61,62</sup>

Estes PPRA podem combinar restrições de acesso a antimicrobianos/pré-autorizações, auditorias prospetivas e divulgação dos resultados, consultas formais de infeciologistas, implementação de protocolos institucionais e o uso de sistemas informáticos de apoio à prescrição.<sup>63</sup>

Nas UCI em particular, onde uma grande proporção de pacientes tem prescritos antimicrobianos, a resistência aos mesmos é comum e, por isso, os PPRA têm uma grande relevância, podendo ajudar no equilíbrio entre a necessidade de administrar cobertura antimicrobiana de largo espectro em situações limite (ex: choque séptico) e as potenciais complicações, como toxicidade, infeção por *C. difficile* e, também, resistências antimicrobianas quer a nível individual, quer a nível da população de doentes na UCI.<sup>61,64</sup>

Sempre que terapêutica antimicrobiana empírica é necessária, a seleção do agente deve atender à origem mais provável do agente infeccioso, ao antibiograma local e à epidemiologia de OMR da unidade, da instituição ou da comunidade do doente.<sup>64</sup> A terapêutica empírica deve ser revista após 48 a 72 horas, particularmente se já houver um diagnóstico e, idealmente, por profissionais de saúde treinados em PPRA, com vista à redução do espectro de ação.<sup>65</sup>

De modo a que se consiga reduzir o espectro de terapêutica empírica para a dirigida, o mais precocemente possível, são necessários testes de diagnóstico rápidos, sendo que os avanços recentes em biologia molecular, biomarcadores e detecção rápida de resistência antimicrobiana são promissores e especialmente importantes em doentes críticos.<sup>66</sup> A procalcitonina, por exemplo, pode ser utilizada como biomarcador de infecções bacterianas, sendo que dados recentes sugerem que a monitorização da sua concentração sérica pode reduzir a exposição a antimicrobianos e mortalidade de curto-prazo nas UCI.<sup>67,68</sup> Também os testes de detecção cromogénica da resistência foram associados a uma redução à exposição a  $\beta$ -lactâmicos de largo espectro e a durações menores de tratamento.<sup>69</sup>

Em UCI, PPRA foram associadas a reduções no uso de antimicrobianos, duração de internamento e a menores custos, havendo evidência crescente de que os PPRA não aumentam a mortalidade, podendo ser implementados de forma segura.<sup>63</sup> Uma revisão sistemática encontrou uma associação ente a existência de um PPRA e a diminuição de infecções por SAMR, *P. aeruginosa* resistente a imipenem e *Klebsiella* spp produtoras de ESBL.<sup>70</sup> No entanto, o nível de evidência sobre o impacto de PPRA na redução da resistência a antimicrobianos ainda é baixo e com alguns resultados contraditórios.<sup>63</sup>

## **ESTRATÉGIAS DE CONTROLO DOS OMR MAIS FREQUENTES EM UCI**

### ***Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR)**

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva presente na pele e membranas mucosas.<sup>64</sup> Esta bactéria causa um leque variado de infeções, tanto adquiridas na comunidade (infeções da pele, tecidos moles, osteoarticulares, endocardite e pneumonia), como nosocomiais (infeções de feridas cirúrgicas ou associadas a cateteres, materiais protésicos e pneumonias associadas a ventilador).<sup>71</sup> Em países industrializados é causa principal de bacteremia.<sup>71</sup> Entre as bactérias gram-positivas, SAMR continua a ser uma das principais responsáveis por infeções graves nas UCI no mundo inteiro.<sup>64</sup> Atualmente, a situação parece menos preocupante, devido à redução da incidência de infeções sanguíneas por SAMR em vários países.<sup>71,72</sup> Ainda assim, a SAMR continua associada a piores prognósticos do que *S. aureus* sensível à metilina.

Atualmente, uma das principais preocupações relativamente a SAMR é o aumento global das infeções da comunidade que causa e a transferência de clones resistentes associados a cuidados de saúde para a comunidade.<sup>72</sup> Por outro lado, uma grande percentagem dos doentes internados são colonizados por SAMR e podem servir como reservatório para outros doentes: num estudo numa UCI neonatal, 22% das aquisições de SAMR estava ligado a portadores na mesma unidade.<sup>64</sup>

Nos Estados Unidos, em 2007, iniciou-se a implementação de um conjunto de ações para combate às IACS por SAMR nos hospitais para veteranos (*Veterans Affairs*), começando pelas UCI, que em Outubro desse ano estava completamente instituído.<sup>19</sup> Esse conjunto de ações incluiu rastreio universal de SAMR na mucosa nasal na admissão, transferência e alta, isolamento de contacto para doentes infetados ou portadores de SAMR, HM, e uma mudança na cultura institucional de modo a que a responsabilidade no controlo de infeção fosse partilhada por todos os que contactavam com os doentes. A incidência de infeções nosocomiais por SAMR nas UCI diminuiu 62% ( $p < 0.001$ ) de Outubro de 2007 a Junho de 2010, passando de 1.64 para 0.62 infeções por 1000 doentes-dia nesse período.

Como referido, a desinfeção terminal com vapor de peróxido de hidrogénio pode ser útil no controlo de surtos de SAMR em UCI.<sup>29</sup> Esta tecnologia foi utilizada de forma protocolada para desinfetar quartos previamente ocupados por doentes colonizados ou infetados com SAMR (ou outro OMR), em conjunto com as estratégias de controlo de infeção habituais, com vista ao controlo de surtos de infeções numa unidade de queimados, com bons resultados.<sup>73</sup> A taxa de incidência de infeção ou colonização nosocomial de SAMR diminuiu de 7.22 para 0.77 casos por 1000 doentes-dia, o que representou uma descida de 89.3%.<sup>73</sup>

### ***Enterococci* resistentes à vancomicina (ERV)**

*Enterococci* são bactérias gram-positivas que fazem parte do microbioma normal do trato gastrointestinal humano e que podem causar doença invasiva, incluindo infeções urinárias, sanguíneas e endocardites.<sup>74</sup> *Enterococcus faecalis* tem níveis baixos de resistência à vancomicina na maioria dos países, enquanto no caso de *Enterococcus faecium* essa resistência é mais relevante, tendo aumentado na Europa de 10% (em 2014), para 15% (em 2017).<sup>75</sup>

Doentes colonizados por ERV disseminam o microrganismo em grandes números, que se pode encontrar na pele do doente ou no espaço à sua volta, onde é capaz de sobreviver e, tal como no caso de outros OMR, pode ser transmitido a outros doentes através das mãos dos profissionais de saúde.<sup>74</sup>

Em UCI a colonização por ERV é frequente e associa-se a hospitalizações mais prolongadas, podendo causar infeções nosocomiais difíceis de tratar, embora a bacteremia por ERV tenha uma mortalidade atribuível baixa em doentes das UCI.<sup>76</sup>

As intervenções bem sucedidas de controlo de infeção em surtos de ERV são multimodais e incluem pesquisa ativa para identificar doentes infetados ou colonizados, isolamento para prevenir a transmissão entre doentes, medidas para melhorar a HM, ações de formação, otimização da limpeza do ambiente, descolonização da pele e faneras com clorexidina e PPRA.<sup>77</sup> Entre 2015 e 2016, ocorreu um surto de *Enterococcus faecium* portador do gene *vanA* numa UCI e numa enfermaria de cirurgia cardiorácica de um hospital terciário, em que o *Enterococcus faecium* portador do gene *vanB* era endémico, que foi controlado 10 meses após se ter implementado um conjunto de medidas semelhantes.<sup>77</sup>



## ***Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter* spp são uma causa importante de infeções por bacilos gram-negativos nas UCI. De acordo com dados publicados, estes microrganismos são responsáveis em média por 8.8% de todas as infeções por bactérias gram-negativas nas UCI, tendo uma relevância ainda maior nas UCI Asiáticas, onde a média chega a 19%.<sup>1</sup>

Uma das espécies desta família, *A. baumannii*, é um agente infeccioso oportunista, causador de várias IACS, tais como pneumonias, infeções sanguíneas, infeções de feridas e associadas a dispositivos, sendo a principal causa de pneumonia associada a ventilador em países de médio e baixo rendimento.<sup>75,78</sup> Estas infeções tendem a ser muito difíceis de tratar, pela falta de opções terapêuticas.<sup>78</sup> Nos Estados Unidos, entre 2011 e 2014, 69% dos isolados de *A. baumannii* de IACS eram multirresistentes.<sup>79</sup> Já na Europa, a média da resistência combinada a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemos é estimada em 28%, embora com grandes variações entre países, sendo maior no sul e no leste, com percentagens de resistência na Grécia que chegam a 84%.<sup>75</sup>

*A. baumannii* foi considerado pela OMS o microrganismo patogénico resistente a antimicrobianos de maior relevância, pelo seu alto nível de resistência e pela sua difusão global.<sup>64</sup> De facto, esta bactéria é capaz de desenvolver rapidamente mecanismos de resistência a antimicrobianos via mutações cromossómicas, mas também por transferência de elementos genéticos móveis, incluindo plasmídeos com genes de carbapenemases.<sup>80</sup> *A. baumannii* é ainda capaz de sobreviver em superfícies por longos períodos, sendo difícil de eliminar do ambiente e equipamentos das UCI.<sup>31</sup> Além disso, até 40% do equipamento de proteção descartável pode ser contaminado durante a prestação de cuidados de saúde, segundo publicação recente.<sup>81</sup>

Em 2015, um surto de *A. baumannii* resistente a carbapenemos (ABRC) numa UCI de um hospital terciário, em que 11 doentes infetados desenvolveram bacteremia com uma mortalidade aos 30 dias de 100%, motivou uma intervenção multimodal, com bons resultados.<sup>82</sup> Esta intervenção foi delineada por uma equipa multidisciplinar especializada em controlo de infeção e envolveu:

- A evacuação dos doentes da UCI para uma área de UCI temporária, em que todos os materiais e equipamentos ou foram descartados ou transferidos junto com os doentes.

- A limpeza da UCI com hipoclorito de sódio diluído a 2000 ppm e reintrodução dos equipamentos depois de limpos. A eficácia da limpeza foi avaliada por medição da adenosina trifosfato (ATP) e exame cultural das superfícies. Valores de ATP abaixo de 45 foram considerados indicativos de limpeza adequada. Os consumíveis foram reabastecidos do armazém central do hospital.

Ao final de 3 dias, o surto foi dado como terminado e os doentes com indicação clínica readmitidos. Para prevenir a recorrência de surtos foram adotadas várias medidas. Nomeadamente, a delimitação da zona do doente, otimização da HM, isolamento de contacto, minimização da partilha de equipamentos, otimização da limpeza, medidas de isolamento com equipa de enfermagem dedicada, cumprimento de protocolos de prevenção de infeções específicas e eliminação de materiais consumíveis excedentes.

Depois da intervenção, a incidência de colonização com ABRC na UCI diminuiu significativamente de 54.6 (pré intervenção) para 1.9 (1º ano pós intervenção) e 5.6 (2º ano pós intervenção) por 1000 admissões ( $p < 0.01$ ).

### ***Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC)**

As *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC) apresentaram-se como uma ameaça emergente particularmente grave no contexto do doente crítico.<sup>83,84</sup>

Nos Estados Unidos, as EPC não são comuns. No entanto, a sua incidência é superior em unidades hospitalares que prestam cuidados mais prolongados, por exemplo, a doentes que saíram dos cuidados intensivos, e há a preocupação de que se possam disseminar.<sup>85</sup>

Na Europa, em 2015, as *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases *K. pneumoniae* eram as EPC mais disseminadas, embora as *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 (*carbapenem-hydrolysing oxacillinase-48*) tivessem uma disseminação semelhante.<sup>84</sup> Entre 2013 e 2015, foram ainda reportados surtos de *Enterobacteriaceae* produtoras de NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*).<sup>84</sup>

Fonte de grande preocupação é o facto de EPC também se poderem tornar resistentes à colistina. Tal pode acontecer por mutação cromossómica, mas recentemente foi descoberta a possibilidade de transmissão de genes de resistência à colistina através de plasmídeos, tornando mais provável a sua globalização.<sup>75</sup>

Em 2015, um surto de *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 concomitante com um de *A. baumannii* multirresistente foi controlado numa UCI de 20 camas, num hospital universitário, combinando um conjunto de ações que reforçou as medidas de controlo de infeção habituais.<sup>86</sup> Este programa de controlo de infeção incluiu a realização de rastreios da orofaringe e mucosa retal para OMR 2 vezes por semana (em vez de uma). Os doentes positivos foram isolados numa área específica da UCI e foi-lhes atribuída uma equipa de profissionais dedicada com precauções de contacto. A higiene diária passou a ser feita com solução de clorexidina a 4%. A limpeza da UCI foi realizada de forma profunda utilizando solução clorídrica a 500 ppm, seguida de descontaminação ambiental com vapor seco de peróxido de hidrogénio com exposições superiores a 250 ppm durante 90 minutos, validada utilizando um indicador químico e um biológico. Foi providenciada formação em HM e em isolamento de contacto. Os protocolos de limpeza e desinfeção de dispositivos foram revistos. Depois destas medidas terem sido aplicadas, a taxa de incidência de pacientes infetados ou colonizados por *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48 passou de 3.95 para 0.84 por 1000 doentes-dia e a taxa de incidência de doentes infetados ou colonizados por *A. baumannii* multirresistente passou de 5.65 para 0 por 1000 doentes-dia.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria gram-negativa oportunista responsável por várias infeções associadas a cuidados de saúde, como infeções respiratórias, sanguíneas e urinárias.<sup>3</sup>

Têm surgido surtos hospitalares por *P. aeruginosa* em enfermarias e UCI, tanto de adultos como neonatais, com um número cada vez maior de estirpes resistentes a estar envolvidas.<sup>87</sup> No sul da Europa é estimado que 25% a 50% dos isolados deste microrganismo sejam resistentes a carbapenemos, sendo que 10% a 50% das estirpes são classificadas como multirresistentes.<sup>72</sup> Surtos por *P. aeruginosa* pode ser contidos rapidamente se a origem for encontrada.<sup>87</sup> Entre as fontes possíveis de *P. aeruginosa* estão dispensadores de sabão, garrafas de água mineral, água da companhia e torneiras.<sup>87</sup> Por outro lado, os surtos podem prolongar-se no tempo caso não seja encontrada uma causa que possa ser eliminada.<sup>87</sup>

Em Outubro de 2010, num surto ocorrido numa UCI de um hospital terciário, foi isolada uma estirpe de *P. aeruginosa* multirresistente.<sup>87</sup> Observou-se que a bactéria existia em 2 torneiras e presumiu-se que a transmissão ocorreria da torneira para o doente e, depois, de doente para doente. Para além da remoção dos crivos das torneiras, as medidas de controlo de infeção incluíram auditorias por parte de profissionais de saúde treinados em controlo de infeção relativamente aos procedimentos clínicos, de limpeza e higiene na UCI, a que se seguiram ações formativas para colmatar as falhas detetadas. Um novo protocolo de cuidados de traqueostomias foi implementado e a partilha de equipamento entre doentes deixou de ser permitida. Foram também instituídas precauções de contacto com uso de luvas e batas descartáveis de forma universal. Casos confirmados foram isolados em quartos individuais. Foi ainda estabelecido que os crivos das torneiras passariam a ser substituídos 4 vez por ano nas UCI.

### ***Candida* spp**

Leveduras pertencentes ao género *Candida* são responsáveis pela maioria das infeções fúngicas associadas a cuidados de saúde, das quais se destacam as infeções sanguíneas. Recentemente, o aparecimento de resistências a antimicrobianos nestes microrganismos tem motivado preocupação.<sup>88</sup> Formalmente, não existe definição para diferentes níveis de resistência de *Candida* spp a antimicrobianos, mas alguns autores utilizam conceitos semelhantes aos utilizados para bactérias, considerando que *Candida* sp é multirresistente se não for sensível a um ou mais antimicrobianos de duas ou mais classes e extensivamente-resistente se não for sensível a um ou mais agentes de três ou mais classes.<sup>3</sup> O isolamento de *Candida* spp multirresistentes tem sido preocupante particularmente no caso de *C. glabrata* e de *C. auris*.<sup>3</sup>

*C. auris* é considerada uma ameaça infecciosa emergente e, apesar da implementação de várias medidas de controlo e prevenção de infeção, tem originado múltiplos surtos em UCI em vários pontos do Mundo.<sup>89</sup> Esta levedura, ao contrário de outras espécies de *Candida*, para além de ser frequentemente multirresistente, é facilmente transmissível de doentes colonizados para outros doentes na UCI, sendo também capaz de contaminar superfícies de forma duradoura.<sup>90</sup> Em 2016, reconhecendo o potencial perigo associado a *C. auris*, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recomendou que todas as instituições de cuidados de saúde declarassem os casos e que os doentes colonizados ou infetados fossem isolados, com medidas acrescidas de limpeza aplicadas.<sup>64</sup>

Numa UCI de neurocríticos de um hospital terciário, um surto de *C. auris*, ocorrido entre 2015 e 2017, foi associado à utilização de sensores axilares reutilizáveis para monitorização contínua da temperatura.<sup>89</sup> Para controlo do surto, para além de terem sido removidos os sensores de temperatura, foram reforçadas as medidas de controlo de infeção, à semelhança do que é habitual em surtos de OMR, e como descrito anteriormente.

## **CONCLUSÃO**

As infeções nosocomiais em UCI são particularmente graves, não só pela sua frequência, como também pelo impacto negativo no prognóstico, com aumento do número total de dias de internamento, de consumo de medicamentos, dos custos e da mortalidade. As infeções por OMR, de que são exemplo, SAMR, ERV, ESBL-E, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *C. auris* são um desafio ainda maior, que se estima vir a provocar cerca de 10 milhões de mortes, com um gasto de 100 triliões de dólares globalmente, até 2050.<sup>72</sup> Estes valores, embora sejam projeções, evidenciam a necessidade de encontrar soluções para minimizar o número de infeções por OMR, o aparecimento de resistência a antimicrobianos e, também, de otimizar as medidas de controlo de infeção, em especial em UCI. De facto, embora haja alternativas promissoras em desenvolvimento como novos antimicrobianos, vacinas, terapia com fagos víricos, entre outras,<sup>72</sup> as medidas de controlo de infeção, como a HM, a limpeza e desinfeção do ambiente e os PPRA vão continuar a ser a base da estratégia, inclusivamente no contexto de surtos, devendo ser continuamente melhoradas.

## REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-2329.
2. Carl Suetens SH, Jana Kolman, Liselotte Diaz Högberg. *European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control;2013.
3. Kerneis S, Lucet JC. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):558-568.
4. Rodriguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Canon-Montanez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017;45(12):e149-e156.
5. Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC, et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and *clostridium difficile* acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):481-489.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
7. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1463-1469.
8. Septimus E, Weinstein RA, Perl TM, Goldmann DA, Yokoe DS. Approaches for preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):797-801.
9. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(12 Suppl):S3-40.
10. Landelle C, Marimuthu K, Harbarth S. Infection control measures to decrease the burden of antimicrobial resistance in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):499-506.
11. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):283-294.
12. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. *Lancet*. 2000;356(9238):1307-1312.
13. Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *Bmj*. 2002;325(7360):362.
14. Boyce JM. Hand hygiene compliance monitoring: current perspectives from the USA. *J Hosp Infect*. 2008;70 Suppl 1:2-7.
15. Boyce JM. Measuring healthcare worker hand hygiene activity: current practices and emerging technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):1016-1028.
16. WHO WHO. In: *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care*. Geneva2009.
17. Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH, Taljaard M. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:Cd005186.
18. von Lengerke T, Ebadi E, Schock B, et al. Impact of psychologically tailored hand hygiene interventions on nosocomial infections with multidrug-resistant organisms: results of the cluster-randomized controlled trial PSYGIENE. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:56.
19. Jain R, Kralovic SM, Evans ME, et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1419-1430.
20. Stock NK, Petras P, Melter O, et al. Importance of Multifaceted Approaches in Infection Control: A Practical Experience from an Outbreak Investigation. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157981.
21. WHO WHO. Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide. 2nd edition2002.

22. Otter JA, Yezli S, Salkeld JA, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control*. 2013;41(5 Suppl):S6-11.
23. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2015;91(3):211-217.
24. Cobrado L, Silva-Dias A, Azevedo MM, Rodrigues AG. High-touch surfaces: microbial neighbours at hand. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):2053-2062.
25. Carling PC, Parry MF, Von Beheren SM. Identifying opportunities to enhance environmental cleaning in 23 acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(1):1-7.
26. Carling PC, Parry MF, Bruno-Murtha LA, Dick B. Improving environmental hygiene in 27 intensive care units to decrease multidrug-resistant bacterial transmission. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1054-1059.
27. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-193.
28. Boyce JM. New approaches to decontamination of rooms after patients are discharged. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(6):515-517.
29. Gandra S, Ellison RT, 3rd. Modern trends in infection control practices in intensive care units. *J Intensive Care Med*. 2014;29(6):311-326.
30. Cobrado L, Pinto Silva A, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Effective Disinfection of a Burn Unit after Two Cases of Sepsis Caused by Multi-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(5):541-543.
31. Passaretti CL, Otter JA, Reich NG, et al. An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):27-35.
32. Otter JA, Puchowicz M, Ryan D, et al. Feasibility of routinely using hydrogen peroxide vapor to decontaminate rooms in a busy United States hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(6):574-577.
33. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(10):1025-1029.
34. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in hospital rooms. *BMC Infect Dis*. 2010;10:197.
35. Anderson DJ, Moehring RW, Weber DJ, et al. Effectiveness of targeted enhanced terminal room disinfection on hospital-wide acquisition and infection with multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile*: a secondary analysis of a multicentre cluster randomised controlled trial with crossover design (BETR Disinfection). *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):845-853.
36. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Microbiologic evaluation of microfiber mops for surface disinfection. *Am J Infect Control*. 2007;35(9):569-573.
37. Hamilton D, Foster A, Ballantyne L, et al. Performance of ultramicrofibre cleaning technology with or without addition of a novel copper-based biocide. *J Hosp Infect*. 2010;74(1):62-71.
38. Noyce JO, Michels H, Keevil CW. Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment. *J Hosp Infect*. 2006;63(3):289-297.
39. Codita I, Caplan DM, Dragulescu EC, et al. Antimicrobial activity of copper and silver nanofilms on nosocomial bacterial species. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2010;69(4):204-212.
40. Karpanen TJ, Casey AL, Lambert PA, et al. The antimicrobial efficacy of copper alloy furnishing in the clinical environment: a crossover study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(1):3-9.
41. Cobrado L, Espinar MJ, Costa-de-Oliveira S, Silva AT, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Colonization of central venous catheters in intensive care patients: a 1-year survey in a Portuguese University Hospital. *Am J Infect Control*. 2010;38(1):83-84.
42. Al-Dorzi HM, Arabi YM. Outbreaks in the adult ICUs. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(4):432-439.

43. Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge DL. Infection acquisition following intensive care unit room privatization. *Arch Intern Med*. 2011;171(1):32-38.
44. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano J, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113.
45. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
46. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5):362-386.
47. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *Jama*. 2013;310(15):1571-1580.
48. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1407-1418.
49. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):31-39.
50. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of Chlorhexidine Bathing Every Other Day on Prevention of Hospital-Acquired Infections in the Surgical ICU: A Single-Center, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1822-1832.
51. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368(6):533-542.
52. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2255-2265.
53. Pittet D, Angus DC. Daily chlorhexidine bathing for critically ill patients: a note of caution. *Jama*. 2015;313(4):365-366.
54. Batra R, Cooper BS, Whiteley C, Patel AK, Wyncoll D, Edgeworth JD. Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):210-217.
55. Plantinga NL, de Smet A, Oostdijk EAN, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):505-513.
56. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):807-817.
57. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(20):2087-2098.
58. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3224-3229.
59. Lubbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):565-570.
60. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):328-341.
61. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
62. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-798.

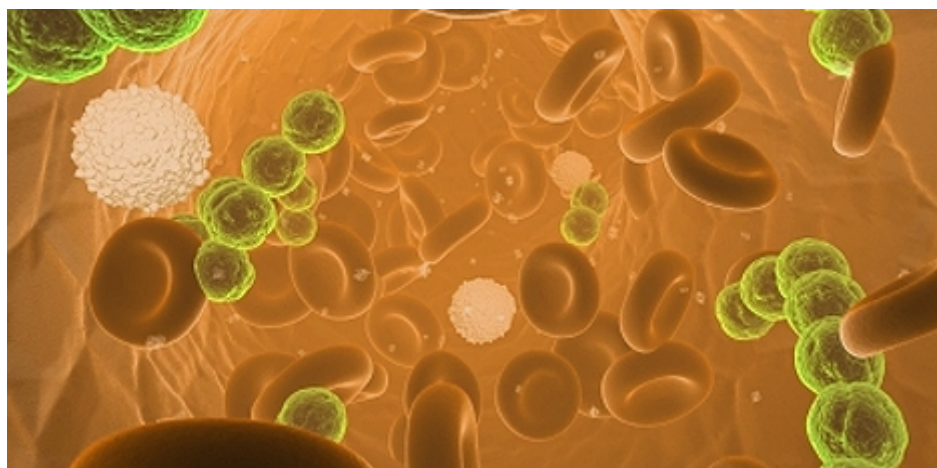
63. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1223-1230.
64. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):535-550.
65. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, 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.
66. Bauer KA, Perez KK, Forrest GN, Goff DA. Review of rapid diagnostic tests used by antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3:S134-145.
67. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819-827.
68. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):114.
69. Garnier M, Rozencwajg S, Pham T, et al. Evaluation of early antimicrobial therapy adaptation guided by the BetaLACTA(R) test: a case-control study. *Crit Care.* 2017;21(1):161.
70. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4840-4852.
71. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661.
72. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1464-1475.
73. Barbut F, Yezli S, Mimoun M, Pham J, Chaouat M, Otter JA. Reducing the spread of Acinetobacter baumannii and methicillin-resistant Staphylococcus aureus on a burns unit through the intervention of an infection control bundle. *Burns.* 2013;39(3):395-403.
74. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1552-1560.
75. Control ECfDPa. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017.* Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control;2018.
76. Ong DS, Bonten MJ, Safdari K, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015;61(9):1413-1420.
77. Hughes A, Ballard S, Sullivan S, Marshall C. An outbreak of vanA vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a hospital with endemic vanB VRE. *Infect Dis Health.* 2019;24(2):82-91.
78. Kollef MH, Niederman MS. Why is Acinetobacter baumannii a problem for critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2170-2172.
79. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1288-1301.
80. Lynch JP, 3rd, Zhanel GG, Clark NM. Infections Due to Acinetobacter baumannii in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(3):311-325.
81. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, et al. Frequent multidrug-resistant Acinetobacter baumannii contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):716-721.
82. Ben-Chetrit E, Wiener-Well Y, Lesho E, et al. An intervention to control an ICU outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: long-term impact for the ICU and hospital. *Crit Care.* 2018;22(1):319.



83. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 1:1-55.
84. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45).
85. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:55.
86. Robustillo-Rodela A, Perez-Blanco V, Espinel Ruiz MA, Ruiz Carrascoso G, Figueira Iglesias JC, Abad Martin D. Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2017;45(12):1356-1362.
87. Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, et al. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O207-215.
88. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl\_3):S445-s451.
89. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1322-1331.
90. Bougnoux ME, Brun S, Zahar JR. Healthcare-associated fungal outbreaks: New and uncommon species, New molecular tools for investigation and prevention. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:45.

## **ANEXOS**

1. Normas de publicação da **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** - Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica
2. Agradecimentos



## Normas de Publicação

A **Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI)** aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Actuação Clínica e Cartas ao Director, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profiláticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.

Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.

Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.

Os artigos, escritos em português (segundo as regras do novo acordo ortográfico) ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio electrónico da RPDI ([spdinc@gmail.com](mailto:spdinc@gmail.com)), sempre acompanhados da checklist devidamente preenchida e dos documentos anexos exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados em formato digital, por correio ou Fax.

O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o

Órgãos Directivos

Comissão de Honra

Regulamento

Normas de Publicação

autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

## **MODIFICAÇÕES E REVISÕES**

No caso do artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista.

No entanto, a Direcção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correcção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efectuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

## **PÁGINA DO TÍTULO**

1. Título: Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores: A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento directo na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios: Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência: Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

## **RESUMO**

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os

seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

## **TEXTO**

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

## **BIBLIOGRAFIA**

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço electrónico:

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

## **LEGENDAS**

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

## **FIGURAS E FOTOGRAFIAS**

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respectiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

## **QUADROS E GRÁFICOS**

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

© 2014 SPDIMC

Todos os direitos reservados

Website realizado com o Apoio:



Design & Development by [webweb!](#)

Technical Support by [GTeixeira.net](#)

Powered by [WordPress](#)

## Special Report

## UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS

INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS\*

A SMALL group of editors of general medical journals met informally in Vancouver, British Columbia, in 1978 to establish guidelines for the format of manuscripts submitted to their journals. The group became known as the Vancouver Group. Its requirements for manuscripts, including formats for bibliographic references developed by the National Library of Medicine, were first published in 1979. The Vancouver Group expanded and evolved into the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), which meets annually; gradually it has broadened its concerns.

The committee has produced five editions of the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals." Over the years, issues have arisen that go beyond manuscript preparation. Some of these issues are now covered in the "Uniform Requirements"; others are addressed in separate statements. Each statement has been published in a scientific journal.

The fifth edition (1997) is an effort to reorganize and reword the fourth edition to increase clarity and address concerns about rights, privacy, descriptions of methods, and other matters. The total content of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" may be reproduced for educational, not-for-profit purposes without regard for copyright; the committee encourages distribution of the material.

Journals that agree to use the "Uniform Requirements" (over 500 do so) are asked to cite the 1997 document in their instructions to authors.

Inquiries and comments should be sent to Kathleen Case at the ICMJE secretariat office, *Annals of Internal Medicine*, American College of Physicians, Independence Mall W., Sixth St. at Race, Philadelphia, PA 19106-1572, United States (Phone: 215-351-2661; Fax: 215-351-2644; e-mail: kathyc@acp.mhs.compuserve.com).

Publications represented on the ICMJE in 1996 were: the *Annals of Internal Medicine*, the *British Medical Journal*, the *Canadian Medical Association Journal*, the *Journal of the American Medical Association*, the *Lancet*, the *Medical Journal of Australia*, the *New England Journal of Medicine*, the *New Zea-*

*land Medical Journal*, the *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, the *Western Journal of Medicine*, and the *Index Medicus*.

It is important to emphasize what these requirements do and do not imply.

First, the "Uniform Requirements" are instructions to authors on how to prepare manuscripts, not to editors on publication style. (But many journals have drawn on them for elements of their publication styles.)

Second, if authors prepare their manuscripts in the style specified in these requirements, editors of the participating journals will not return the manuscripts for changes in style before considering them for publication. In the publishing process, however, the journals may alter accepted manuscripts to conform with details of their publication styles.

Third, authors sending manuscripts to a participating journal should not try to prepare them in accordance with the publication style of that journal but should follow the "Uniform Requirements."

Authors must also follow the instructions to authors in the journal as to what topics are suitable for that journal and the types of papers that may be submitted — for example, original articles, reviews, or case reports. In addition, the journal's instructions are likely to contain other requirements unique to that journal, such as the number of copies of a manuscript that are required, acceptable languages, length of articles, and approved abbreviations.

Participating journals are expected to state in their instructions to authors that their requirements are in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and to cite a published version.

\*The members of the committee are Linda Clever (*Western Journal of Medicine*), Lois Ann Colaianni (*Index Medicus*), Frank Davidoff (*Annals of Internal Medicine*), Richard Horton (*Lancet*), Jerome P. Kassirer and Marcia Angell (*New England Journal of Medicine*), George D. Lundberg and Richard Glass (*Journal of the American Medical Association*), Magne Nylenna (*Tidsskrift for den Norske Laegeforening*), Richard G. Robinson (*New Zealand Medical Journal*), Richard Smith (*British Medical Journal*), Bruce P. Squires (*Canadian Medical Association Journal*), and Martin Van Der Weyden (*Medical Journal of Australia*).

©1997, Massachusetts Medical Society.

## ISSUES TO CONSIDER BEFORE SUBMITTING A MANUSCRIPT

### Redundant or Duplicate Publication

Redundant or duplicate publication is publication of a paper that overlaps substantially with one already published.

Readers of primary source periodicals deserve to be able to trust that what they are reading is original unless there is a clear statement that the article is being republished by the choice of the author and editor. The bases of this position are international copyright laws, ethical conduct, and cost-effective use of resources.

Most journals do not wish to receive papers on work that has already been reported in large part in a published article or is contained in another paper that has been submitted or accepted for publication elsewhere, in print or in electronic media. This policy does not preclude the journal from considering a paper that has been rejected by another journal, or a complete report that follows publication of a preliminary report such as an abstract or poster displayed for colleagues at a professional meeting. Nor does it prevent journals from considering a paper that has been presented at a scientific meeting but not published in full or that is being considered for publication in a proceedings or similar format. Press reports of scheduled meetings will not usually be regarded as breaches of this rule, but such reports should not be amplified by additional data or copies of tables and illustrations.

When submitting a paper, an author should always make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. The author should alert the editor if the work includes subjects about whom a previous report has been published. Any such work should be referred to and referenced in the new paper. Copies of such material should be included with the submitted paper to help the editor decide how to deal with the matter.

If redundant or duplicate publication is attempted or occurs without such notification, authors should expect editorial action to be taken. At the least, prompt rejection of the submitted manuscript should be expected. If the editor was not aware of the violations and the article has already been published, then a notice of redundant or duplicate publication will probably be published with or without the author's explanation or approval.

Preliminary release, usually to public media, of scientific information described in a paper that has been accepted but not yet published violates the policies of many journals. In a few cases, and only by arrangement with the editor, preliminary release of data may be acceptable — for example, if there is a public health emergency.

### Acceptable Secondary Publication

Secondary publication in the same or another language, especially in other countries, is justifiable, and can be beneficial, provided all of the following conditions are met:

- The authors have received approval from the editors of both journals; the editor concerned with secondary publication must have a photocopy, reprint, or manuscript of the primary version.
- The priority of the primary publication is respected

by a publication interval of at least one week (unless specifically negotiated otherwise by both editors).

- The paper for secondary publication is intended for a different group of readers; an abbreviated version could be sufficient.
- The secondary version reflects faithfully the data and interpretations of the primary version.
- A footnote on the title page of the secondary version informs readers, peers, and documenting agencies that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference. A suitable footnote might read: "This article is based on a study first reported in the [title of journal, with full reference]."

Permission for such secondary publication should be free of charge.

### Protection of Patients' Rights to Privacy

Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

Identifying details should be omitted if they are not essential, but patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity. Complete anonymity is difficult to achieve, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity.

The requirement for informed consent should be included in the journal's instructions for authors. When informed consent has been obtained, it should be indicated in the published article.

## REQUIREMENTS FOR THE SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

### Summary of Technical Requirements

- Double-space all parts of manuscripts.
- Begin each section or component on a new page.
- Review the sequence: title page, abstract and key words, text, acknowledgments, references, tables (each on separate page), and legends.
- Illustrations (unmounted prints) should be no larger than 203 × 254 mm (8 × 10 in.).
- Include permission to reproduce previously published material or to use illustrations that may identify human subjects.
- Enclose transfer-of-copyright and other forms.
- Submit the required number of paper copies.
- Keep copies of everything submitted.

### Preparation of the Manuscript

The text of observational and experimental articles is usually (but not necessarily) divided into sections with the headings Introduction, Methods, Results, and Discussion. Long articles may need subheadings within some sections (especially the Results and Discussion sections) to clarify their content. Other types of articles, such as case reports, reviews, and editorials, are likely to need other formats.



Authors should consult individual journals for further guidance.

Type or print out the manuscript on white bond paper, 216×279 mm (8½×11 in.), or ISO A4 (212×297 mm), with margins of at least 25 mm (1 in.). Type or print on only one side of the paper. Use double-spacing throughout, including for the title page, abstract, text, acknowledgments, references, individual tables, and legends. Number pages consecutively, beginning with the title page. Put the page number in the upper or lower right-hand corner of each page.

#### **Manuscripts on Disks**

For papers that are close to final acceptance, some journals require authors to provide a copy in electronic form (on a disk); they may accept a variety of word-processing formats or text (ASCII) files.

When submitting disks, authors should:

- Be certain to include a printout of the version of the article that is on the disk;
- Put only the latest version of the manuscript on the disk;
- Name the file clearly;
- Label the disk with the format of the file and the file name; and
- Provide information on the hardware and software used.

Authors should consult the journal's instructions to authors for acceptable formats, conventions for naming files, number of copies to be submitted, and other details.

#### **Title Page**

The title page should carry (a) the title of the article, which should be concise but informative; (b) the name by which each author is known, with his or her highest academic degree(s) and institutional affiliation; (c) the name of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed; (d) disclaimers, if any; (e) the name and address of the author responsible for correspondence about the manuscript; (f) the name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed or a statement that reprints will not be available from the authors; (g) source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these; and (h) a short running head or foot line of no more than 40 characters (count letters and spaces) at the foot of the title page.

#### **Authorship**

All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. Conditions (a), (b), and (c) must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.

Editors may ask authors to describe what each contributed; this information may be published.

Increasingly, multicenter trials are attributed to a corporate author. All members of the group who are named as authors, either in the authorship position below the title or in a footnote, should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgments or in an appendix (see Acknowledgments).

The order of authorship should be a joint decision of the coauthors. Because the order is assigned in different ways, its meaning cannot be inferred accurately unless it is stated by the authors. Authors may wish to explain the order of authorship in a footnote. In deciding on the order, authors should be aware that many journals limit the number of authors listed in the table of contents and that the National Library of Medicine lists in MEDLINE only the first 24 plus the last author when there are more than 25 authors.

#### **Abstract and Key Words**

The second page should carry an abstract (of no more than 150 words for unstructured abstracts or 250 words for structured abstracts). The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytic methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3 to 10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and may be published with the abstract. Terms from the medical subject headings (MeSH) list of *Index Medicus* should be used; if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

#### **Introduction**

State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

#### **Methods**

Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or laboratory animals, including controls) clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. The definition and relevance of race and ethnicity are ambiguous. Authors should be particularly careful about using these categories.

Identify the methods, apparatus (give the manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods (see below); provide references and brief descriptions for methods that have been published but are not well known; describe new or substantially modified methods, give reasons for using them, and evaluate their limitations. Identify precisely all drugs and chemicals used, including generic name(s), dose(s), and route(s) of administration.

Reports of randomized clinical trials should present information on all major study elements including the protocol (study population, interventions or exposures,

outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding).

Authors submitting review manuscripts should include a section describing the methods used for locating, selecting, extracting, and synthesizing data. These methods should also be summarized in the abstract.

#### *Ethics*

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. When reporting experiments on animals, indicate whether the institution's or a national research council's guide for, or any national law on, the care and use of laboratory animals was followed.

#### *Statistics*

Describe statistical methods with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. When possible, quantify findings and present them with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals). Avoid relying solely on statistical hypothesis testing, such as the use of P values, which fails to convey important quantitative information. Discuss the eligibility of experimental subjects. Give details about randomization. Describe the methods for and success of any blinding of observations. Report complications of treatment. Give numbers of observations. Report losses to observation (such as dropouts from a clinical trial). References for the design of the study and statistical methods should be to standard works when possible (with pages stated) rather than to papers in which the designs or methods were originally reported. Specify any general-use computer programs used.

Put a general description of methods in the Methods section. When data are summarized in the Results section, specify the statistical methods used to analyze them. Restrict tables and figures to those needed to explain the argument of the paper and to assess its support. Use graphs as an alternative to tables with many entries; do not duplicate data in graphs and tables. Avoid nontechnical uses of technical terms in statistics, such as "random" (which implies a randomizing device), "normal," "significant," "correlations," and "sample." Define statistical terms, abbreviations, and most symbols.

#### **Results**

Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all data in the tables or illustrations; emphasize or summarize only important observations.

#### **Discussion**

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. Do not repeat

in detail data or other material given in the Introduction or the Results section. Include in the Discussion section the implications of the findings and their limitations, including implications for future research. Relate the observations to other relevant studies.

Link the conclusions with the goals of the study but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by the data. In particular, authors should avoid making statements on economic benefits and costs unless their manuscript includes economic data and analyses. Avoid claiming priority and alluding to work that has not been completed. State new hypotheses when warranted, but clearly label them as such. Recommendations, when appropriate, may be included.

#### **Acknowledgments**

At an appropriate place in the article (the title-page footnote or an appendix to the text; see the journal's requirements) one or more statements should specify (a) contributions that need acknowledging but do not justify authorship, such as general support by a departmental chair; (b) acknowledgments of technical help; (c) acknowledgments of financial and material support, which should specify the nature of the support; and (d) relationships that may pose a conflict of interest.

Persons who have contributed intellectually to the paper but whose contributions do not justify authorship may be named and their function or contribution described — for example, "scientific advisor," "critical review of study proposal," "data collection," or "participation in clinical trial." Such persons must have given their permission to be named. Authors are responsible for obtaining written permission from persons acknowledged by name, because readers may infer their endorsement of the data and conclusions.

Technical help should be acknowledged in a paragraph separate from those acknowledging other contributions.

#### **References**

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the U.S. National Library of Medicine (NLM) in *Index Medicus*. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in *Index Medicus*. Consult the *List of Journals Indexed in Index Medicus*, published annually as a separate publication by the library and as a list in the January issue of *Index Medicus*. The list can also be obtained through the library's web site: <http://www.nlm.nih.gov>.

Avoid using abstracts as references. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press" or "forthcoming"; authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as "unpublished observations" with written permission from the source.

Avoid citing a "personal communication" unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. For scientific articles, authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication.

The references must be verified by the author(s) against the original documents.

The "Uniform Requirements" style (the Vancouver style) is based largely on an ANSI standard style adapted by the NLM for its data bases. Notes have been added where Vancouver style differs from the style now used by NLM.

### Articles in Journals

#### (1) Standard journal article

List the first six authors followed by et al. (Note: NLM now lists up to 25 authors; if there are more than 25 authors, NLM lists the first 24, then the last author, then et al.)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

As an option, if a journal carries continuous pagination throughout a volume (as many medical journals do) the month and issue number may be omitted. (Note: For consistency, the option is used throughout the examples in "Uniform Requirements." NLM does not use the option.)

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

More than six authors:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

#### (2) Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

#### (3) No author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

#### (4) Article not in English

(Note: NLM translates the title to English, encloses the translation in square brackets, and adds an abbreviated language designator.)

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996;116:41-2.

#### (5) Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

#### (6) Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97.

#### (7) Volume with part

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6.

#### (8) Issue with part

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994;107(986 Pt 1):377-8.

#### (9) Issue with no volume

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

#### (10) No issue or volume

Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

#### (11) Pagination in Roman numerals

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr;9(2):xi-xii.

#### (12) Type of article indicated as needed

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992;42:1285.

#### (13) Article containing retraction

Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: *Nat Genet* 1994;6:426-31]. *Nat Genet* 1995;11:104.

#### (14) Article retracted

Liou GI, Wang M, Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1083-8.

#### (15) Article with published erratum

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995;162:278]. *West J Med* 1995;162:28-31.

### Books and Other Monographs

(Note: Previous Vancouver style incorrectly had a comma rather than a semicolon between the publisher and the date.)

#### (16) Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

#### (17) Editor(s), compiler(s) as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

#### (18) Organization as author and publisher

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992.

(19) *Chapter in a book*

(Note: Previous Vancouver style had a colon rather than a p before pagination.)

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

(20) *Conference proceedings*

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

(21) *Conference paper*

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

(22) *Scientific or technical report*

Issued by funding/sponsoring agency:

Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOE169200860.

Issued by performing agency:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

(23) *Dissertation*

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

(24) *Patent*

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

*Other Published Material*

(25) *Newspaper article*

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).

(26) *Audiovisual material*

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

(27) *Legal material*

Public Law:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Unenacted bill:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Code of Federal Regulations:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.257 (1995).

Hearing:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings before the Subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

(28) *Map*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

(29) *Book of the Bible*

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

(30) *Dictionary and similar references*

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

(31) *Classical material*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

*Unpublished Material*

(32) *In press*

(Note: NLM prefers "forthcoming" because not all items will be printed.)

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1997.

*Electronic Material*

(33) *Journal article in electronic format*

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

(34) *Monograph in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

(35) *Computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**Tables**

Type or print out each table with double spacing on a separate sheet of paper. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all non-standard abbreviations that are used in each table. For footnotes use the following symbols, in this sequence: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, etc.

Identify statistical measures of variation such as standard deviation and standard error of the mean.

Do not use internal horizontal and vertical rules.

Be sure that each table is cited in the text.

If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge the source fully.

The use of too many tables in relation to the length of the text may produce difficulties in the layout of pages. Examine issues of the journal to which you plan to submit your paper to estimate how many tables can be used per 1000 words of text.

The editor, on accepting a paper, may recommend that additional tables containing important backup data too extensive to publish be deposited with an archival service, such as the National Auxiliary Publications Service in the United States, or made available by the authors. In that event an appropriate statement will be added to the text. Submit such tables for consideration with the paper.

#### **Illustrations (Figures)**

Submit the required number of complete sets of figures. Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, x-ray films, and other material, send sharp, glossy, black-and-white photographic prints, usually 127 × 178 mm (5 × 7 in.) but no larger than 203 × 254 mm (8 × 10 in.). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. Do not write on the back of figures or scratch or mar them by using paper clips. Do not bend figures or mount them on cardboard.

Photomicrographs should have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background.

If photographs of people are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph (see Protection of Patients' Rights to Privacy).

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

For illustrations in color, ascertain whether the journal requires color negatives, positive transparencies, or color prints. Accompanying drawings marked to indicate the region to be reproduced may be useful to the editor. Some journals publish illustrations in color only if the author pays the extra cost.

#### **Legends for Illustrations**

Type or print out legends for illustrations using double-spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals

corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

#### **Units of Measurement**

Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter or their decimal multiples).

Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimeters of mercury.

All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Editors may request that alternative or non-SI units be added by the authors before publication.

#### **Abbreviations and Symbols**

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

#### **Sending the Manuscript to the Journal**

Send the required number of copies of the manuscript in a heavy-paper envelope, enclosing the copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent photographs from being bent. Place photographs and transparencies in a separate heavy-paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter signed by all coauthors. This must include (a) information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work, as defined earlier in this document; (b) a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest; (c) a statement that the manuscript has been read and approved by all the authors, that the requirements for authorship as stated earlier in this document have been met, and that each author believes that the manuscript represents honest work; and (d) the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs. The letter should give any additional information that may be helpful to the editor, such as the type of article in the particular journal that the manuscript represents and whether the author(s) would be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permissions to reproduce published material, to use illustrations or report information about identifiable people, or to name people for their contributions.

#### **CITING UNIFORM REQUIREMENTS**

Journals throughout the world have published "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and the accompanying statements (and several web sites now carry the document). To cite the most recent version of "Uniform Requirements," be sure to cite a version published on or after January 1, 1997.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Doutor Luís Cobrado pelo contributo, apoio e disponibilidade com que me orientou neste trabalho.

Aos meus amigos, familiares, colegas e, em especial, à minha mãe e ao Bruno pelo apoio, pelos ensinamentos e, sobretudo, pelo carinho durante esta bela odisséia.

A todos,

Muito obrigada.