

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Natiele Scatolin

**IMPACTO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE *ENTEROBACTERALES*
PARA FLUOROQUINOLONAS E FOSFOMICINA DE ACORDO COM AS
DIRETRIZES CLSI E EUCAST EM UROCULTURAS**

Porto Alegre

2023

Natiele Scatolin

**IMPACTO DO PERFIL DE SENSIBILIDADE DE *ENTEROBACTERALES*
PARA FLUOROQUINOLONAS E FOSFOMICINA DE ACORDO COM AS
DIRETRIZES CLSI E EUCAST EM UROCULTURAS**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Dra. Lisiane da Luz Rocha Balzan

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Scatolin, Natiele

Impacto do perfil de sensibilidade de Enterobacterales para fluoroquinolonas e fosfomicina de acordo com as diretrizes CLSI e EUCAST em uroculturas / Natiele Scatolin. -- 2023.
33 f.

Orientador: Lisiane da Luz Rocha Balzan.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Antimicrobianos. 2. Infecções do trato urinário. 3. Uroculturas. I. Balzan, Lisiane da Luz Rocha, orient. II. Título.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) são as infecções ambulatoriais mais comumente encontradas em nosso cotidiano, bem como na rotina de laboratório de microbiologia. O objetivo deste estudo foi comparar os pontos de corte para os antimicrobianos ciprofloxacino, norfloxacino e fosfomicina de acordo com as diretrizes versões CLSI 2022 e EUCAST 2022/2023 avaliando o perfil de sensibilidade em *Enterobacterales* nas infecções do trato urinário, onde avaliou-se um total de 211 amostras de uroculturas, sendo a maioria da população estudada do sexo feminino com média de idade de 55 anos. O microrganismo prevalente isolado foi a *Escherichia coli*, o que corrobora com demais estudos realizados, isolando o mesmo microrganismo mencionado. Foi comparado os pontos de corte para os antimicrobianos Fosfomicina, Ciprofloxacino e Norfloxacino com as diferentes diretrizes CLSI 2022 e EUCAST 2022 e 2023. É notório que ao comparar uma diretriz e outra (CLSI e EUCAST), ao utilizar os pontos de corte EUCAST, atingimos taxas de suscetibilidade geralmente mais baixas, porém não há impacto significativo. Neste estudo avaliamos que as diretrizes utilizadas não impactam o manejo dos pacientes.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Infecções do trato urinário; Uroculturas.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTI) are the most common outpatient infections found in our daily lives, as well as in routine microbiology laboratories. The objective of this study was to compare the cutoff points for the antimicrobials ciprofloxacin, norfloxacin and fosfomycin according to the guidelines versions CLSI 2022 and EUCAST 2022/2023, evaluating the sensitivity profile in Enterobacterales in urinary tract infections, where a total of 211 urine culture samples, with the majority of the studied population being female with a mean age of 55 years. The prevalent microorganism isolated was *Escherichia coli*, which corroborates other studies carried out, isolating the same microorganism mentioned. The cutoff points for the antimicrobials Fosfomycin, Ciprofloxacin and Norfloxacin were compared with the different CLSI 2022 and EUCAST 2022 and 2023 guidelines. It is clear that when comparing one guideline and another (CLSI and EUCAST), when using the EUCAST cutoff points, we reached susceptibility rates are generally lower, but there is no significant impact. In this study we assessed that the guidelines used do not impact patient management.

Keywords: Antimicrobials; Urinary tract infections; Urine cultures.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo geral.....	11
2.2	Objetivos específicos.....	11
3	ARTIGO CIENTÍFICO	12
4	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	22
	REFERÊNCIAS	23
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH (CBR).....	26

1 INTRODUÇÃO

1.1 Infecção do trato urinário

As infecções do trato urinário (ITU) são as infecções ambulatoriais mais comumente encontradas em nosso cotidiano, bem como na rotina de laboratório de microbiologia. São responsáveis por 35-45% das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em pacientes adultos. Quando há necessidade de internação, cerca de 16-25% dos pacientes serão submetidos a cateterismo vesical, de alívio ou de demora, em algum momento de sua hospitalização. A dificuldade se estabelece quando muitos pacientes permanecem com o dispositivo além do necessário, apesar das complicações infecciosas e não infecciosas. É necessário levar em consideração inclusive custos hospitalares e prejuízos ao sistema de saúde público e privado. O tempo de permanência da cateterização vesical é um fator crítico para colonização e infecção (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017).

As ITU's são classificadas como complicadas ou não complicadas. As infecções complicadas são associadas a condições que aumentam o risco de infecções recorrentes ou falha dos tratamentos devido a anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário. Estas possuem um risco aumentado de morbidade e mortalidade quando comparadas com as infecções não complicadas. A infecção inferior não complicada é definida como cistite aguda que ocorre normalmente em mulheres saudáveis, pré-menopausa, sem anormalidades urológicas estruturais conhecidas e não grávidas (Bader et al., 2017).

A contaminação do cateter urinário poderá ser intraluminal ou extraluminal pela formação de biofilme, sendo a mais comum. O crescimento bacteriano se inicia após a instalação do cateter, em uma proporção de 5-10% ao dia, e estará presente em todos os pacientes ao final de quatro semanas. Os pacientes acometidos pela infecção são de ambos os sexos, normalmente apresentam fatores agravantes que dependem de doenças cirúrgicas ou clínicas e relacionadas à unidade de internação. Em alguns indivíduos, a manifestação de bacteriúria clinicamente significativa, porém transitória, desaparece após a remoção do cateter, porém poderá ocorrer septicemia com alta letalidade em alguns casos específicos (Mihailescu et al., 2017).

1.2 Prevalência bacteriana

Os microrganismos responsáveis pelas ITU's costumam pertencer à microbiota do paciente, também devido ao uso de antimicrobianos, colonização local, seleção bacteriana e através dos cuidados relacionados à manipulação do cateter. As bactérias Gram negativas

(*Enterobacterales* e não fermentadores) são as mais frequentes, mas Gram positivos também são causadores, mantendo importância clínica e epidemiológica (Sé et al., 2020).

O cenário financeiro relacionado a cada episódio de ITU alcança em média U\$ 675,00 dólares, até um adicional de U\$ 2,800 dólares nos casos que evoluem com bacteremia, acrescentando o período pós-operatório para mais de 2,4 dias em média para pacientes cirúrgicos (Mihailescu et al., 2017).

1.3 Diagnóstico laboratorial

Os pacientes suspeitos de ITU devem ser avaliados primeiramente por meio de anamnese e exame físico para avaliar sinais e sintomas compatíveis com ITU e para orientar estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os sinais e sintomas clássicos incluem disúria, febre, frequência ou urgência urinária, dor nas costas, hematúria dor no ângulo costovertebral e sensibilidade suprapúbica (Miller et al., 2018).

A análise laboratorial para ITU inclui Exame Qualitativo de Urina (EQU) e Urocultura. O EQU é composto pelo exame químico (tira reagente) e análise microscópica. Na tira reagente permite-se analisar vários componentes da urina, sendo os mais importantes a esterase leucocitária que é expressa em glóbulos brancos e que são elevados na urina durante a infecção; o nitrito que é indicativo da presença de bactérias, pois alguns uropatógenos contêm enzimas bacterianas que convertem nitratos em nitritos; presença de hemoglobina, embora o sangue possa estar associado a outra patologia, na presença de sintomas e nitrito positivo, sua presença pode aumentar a probabilidade de ITU. Na análise microscópica é observada presença de leucócitos e bactérias, parâmetros úteis para estabelecer a presença de infecção. Ocasionalmente, hematúria na presença de bacteriúria ou piúria também pode indicar ITU. A presença de cilindros leucocitários pode indicar inflamação ou infecção do trato urinário superior. A urocultura é o padrão ouro para o diagnóstico de ITU e é considerada o teste de triagem mais adequado para bacteriúria assintomática na gravidez. As amostras de urina são mais comumente coletadas por meio de coleta de urina por jato médio, porém também podem ser obtidas por outros métodos como urina de 1º jato, por sonda vesical de alívio ou demora, punção suprapúbica e saco coletor (Chu, Lowder, 2018).

1.4 Resistência bacteriana

O rápido desenvolvimento de resistência bacteriana aos Gram negativos é atribuído ao uso prolongado e/ou incorreto de antimicrobianos ou até mesmo utilização de drogas com amplo espectro em infecções não complicadas. Além disso, impacta diretamente ao aumento nas taxas de mortalidade. Diante deste cenário, é importante o desenvolvimento de novos agentes com grande eficácia contra diversos patógenos (Ezelerab et al., 2018).

A resistência a todos os antibióticos está aumentando no mundo todo, inclusive as taxas de bactérias produtoras de ESBL (betalactamases de espectro estendido) em amostras urinárias. Estas contêm uma enzima que hidrolisa certos antimicrobianos e confere resistência a muitos antibióticos beta-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e aztreonam e são preocupantes, pois estão associadas à resistência a múltiplas drogas (Furlan et al., 2021).

1.5 Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Para o tratamento de ITU aguda não complicada, os antibióticos de primeira linha incluem nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima e fosfomicina. Os medicamentos de segunda linha incluem fluoroquinolonas e agentes beta-lactâmicos. Em comparação, tem maior risco de efeitos colaterais, infecções subsequentes como *Clostridium difficile* e piores efeitos na flora normal (Chu, Lowder, 2018).

Os dois métodos mais utilizados em todo o mundo são os do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), que predomina nos Estados Unidos e em regiões fora da Europa e o Comitê Europeu para Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST), que é o de preferência na Europa, destacando o EUCAST por adotar um modelo de padronização e metodologia a ser utilizado no Brasil (BrCast) de forma segura, sustentável e com qualidade técnica. A escolha da diretriz TSA atribui importância com o crescente foco na RAM, pois são recomendadas no Sistema Global de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (GLASS) da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2022).

Os antimicrobianos devem ser utilizados com base nas melhores evidências disponíveis, levando em consideração as necessidades de cada paciente e pressão seletiva causada. (Molitor, 2019).

Os antibiogramas realizados em hospitais e instituições, são úteis para estabelecer os padrões de resistência e auxiliam na orientação para seleção de antimicrobianos. Ao selecionar um antibiótico para idosos, os danos colaterais devem ser considerados. As fluoroquinolonas devem ser utilizadas com cautela em idosos e imunocomprometidos, pois há um risco aumentado em causar tendinite. As mesmas apresentam um padrão de resistência maior em adultos mais velhos (Chu, Lowder, 2018).

A recuperação de antimicrobianos antigos e negligenciados é considerada uma nova estratégia para superar a resistência aos antibióticos e expandir as opções de tratamento. Dentre os antimicrobianos antigos, a fosfomicina tem sido recomendada para o tratamento de ITU's, apesar de seu desenvolvimento se remeter a mais de quatro décadas (Aris et al., 2018).

A fosfomicina foi introduzida como uma substância antimicrobiana pela primeira vez em 1969. É um antimicrobiano bactericida anti parede celular com amplo espectro, tanto para

bactérias Gram negativas como Gram positivas (Grayson, 2017). Foi utilizada por muitos anos como um antimicrobiano muito eficaz nas ITU's, mas com o surgimento de novos antimicrobianos, como os beta-lactâmicos e fluoroquinolonas, se tornou um antimicrobiano desatualizado. Nos últimos dez anos, houve um aumento de patógenos resistentes, incluindo ESBL e patógenos multirresistentes e devido a escassez de antimicrobianos eficazes para estes casos, alguns antibióticos mais antigos foram testados para avaliar a efetividade contra as bactérias multirresistentes, sendo que um destes foi a fosfomicina que de acordo com estudos publicados e resultados obtidos mostrou atividade *in vitro* muito boa contra bactérias resistentes, como produtoras ESBL, particularmente *Escherichia coli* ESBL (Pereira et al., 2021).

As fluoroquinolonas (Ciprofloxacino e Norfloxacino) são antimicrobianos bactericidas que atuam inibindo a ação das subunidades “A” da topoisomerase II (enzima que produz o espiralamento do DNA) nas bactérias Gram negativas. São opções de segunda linha para cistite não complicada e uma das opções de tratamento para pielonefrite (Gupta et al., 2011). Dados demonstram relatos preocupantes em relação as fluoroquinolonas, pois além do desenvolvimento rápido de resistência, foram associadas a efeitos adversos graves com seu uso prolongado, como a neuropatia periférica, tendinopatias, arritmias cardíacas, aneurismas aórticos e alterações no sistema nervoso central. No entanto, há maior risco em determinados grupos de pacientes, incluindo os transplantados, portadores de disfunção renal, usuários de corticosteroides e idosos acima de 60 anos (Veiga, Sukanuma, 2020).

No Brasil, as fluoroquinolonas são utilizadas como primeira opção em ITU's não complicada frequentemente. Em nosso país, se tem maior dificuldade em seguir diretrizes internacionais, pois se tem taxas mais elevadas de resistência às sulfas, que também são drogas de primeira linha como a fosfomicina (Urobac, 2019).

A determinação dos pontos de corte utilizados para teste de suscetibilidade antimicrobiana pode impactar a interpretação da suscetibilidade dos isolados clínicos, com taxas de suscetibilidade usualmente mais baixas quando os pontos de corte EUCAST são utilizados (Cusack et al., 2019). Tal situação implica não somente para o antibiograma na mudança de instituição entre os dois sistemas, mas para ações de vigilância da RAM, comparando-se informações dentro e entre países que usam diretrizes diferentes. É de suma importância compreender as diferenças entre as interpretações quando são utilizados e suas consequências nos relatórios da TSA (Suravaram et al., 2021).

O presente estudo teve como propósito comparar os pontos de corte dos antimicrobianos ciprofloxacino, norfloxacino e fosfomicina em ITU's e descrever o impacto das mudanças por

diferentes diretrizes com o objetivo de gerar novos conhecimentos, construindo discussões baseadas em estudos já existentes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil de sensibilidade em *Enterobacterales* nas infecções do trato urinário, comparando os pontos de corte dos antimicrobianos ciprofloxacino, norfloxacino e fosfomicina conforme a padronização internacional do CLSI e EUCAST.

2.2 Objetivos específicos

- a) Determinar os microrganismos prevalentes nas infecções do trato urinário em estudo;
- b) Comparar os métodos internacionais CLSI e EUCAST para pontos de corte em ciprofloxacino, norfloxacino e fosfomicina nas *Enterobacterales* em infecções do trato urinário;
- c) Descrever o impacto das mudanças no ponto de corte do ciprofloxacino, norfloxacino e fosfomicina diante das diferentes diretrizes (CLSI e EUCAST).

4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

O presente estudo avaliou um total de 211 amostras de uroculturas, com predomínio no sexo feminino. A média de idade foi de 55 anos. O microrganismo prevalente isolado foi a *Escherichia coli*, o que corrobora com demais estudos realizados, isolando o mesmo microrganismo mencionado. Foi comparado os pontos de corte para os antimicrobianos Fosfomicina, Ciprofloxacino e Norfloxacino com as diferentes diretrizes CLSI 2022 e EUCAST 2022 e 2023. É observado que ao comparar uma diretriz e outra, ao utilizar os pontos de corte EUCAST atingimos taxas de suscetibilidade geralmente mais baixas, porém não há impacto importante, concluindo que os laboratórios de microbiologia podem optar por adotar qualquer diretriz sem medo de alterar a suscetibilidade aos antimicrobianos.

O estudo em questão está relacionado com a prática clínica diária, visando que é com base nos pontos de corte dos antimicrobianos que a terapia antimicrobiana é aplicada. Vale ressaltar a importância da realização de um estudo aplicando as mesmas propostas, porém com um período de tempo mais prolongado, onde poderá ser obtidos dados com maiores evidências e veracidade.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Caderno 4. Brasília; 2017.

Aris P, Boroumand MA, Rahbar M, Douraghi M. The Activity of Fosfomycin Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Isolates of *Enterobacteriaceae* Recovered from Urinary Tract Infections: A Single-Center Study Over a Period of 12 Years. *Microb Drug Resist* 2018; 24:607–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0097>.

Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2017; 129:242–58. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>.

Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:40–51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>.

CLSI 2022. Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana: 15o Suplemento Informativo. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_ref_testes_diluicao_modulo4.pdf

Cusack TP, Ashley EA, Ling CL, Roberts T, Turner P, Wangrangsimakul T, et al. Time to switch from CLSI to EUCAST? A Southeast Asian perspective. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:782–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.016>.

EUCAST 2023. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – BrCAST. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Tabela-pontos-de-corte-BrCAST-15-03-2023.pdf>.

Ezelarab HAA, Abbas SH, Hassan HA, Abuo-Rahma GE-DA. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Arch Pharm (Weinheim)* 2018; 351:1800141. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800141>.

Fajfr M, Louda M, Paterová P, Ryšková L, Pacovský J, Košina J, et al. The susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study. *BMC Urol* 2017; 17:33. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0222-6>.

Furlan APF, Salomão AJG, Nunes BVT, Sousa DR, Martins RR, da Silva CM, da Silva ACMS. Prevalência e perfil de resistência bacteriana nas infecções do trato urinário em hospitais da região norte e nordeste do Brasil: uma revisão / Prevalence and profile of bacterial resistance in urinary tract infections in hospitals in the north and northeast regions of Brazil: a review. *Braz. J. Hea. Rev.* 2021; 4(2):9244-56. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/28748>

Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Geneva, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.

Grayson ML, editor. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e103–20. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.

Infecções urinárias e quinolonas: qual o futuro? 2019.

Kassim A, Omuse G, Premji Z, Revathi G. Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for the interpretation of antibiotic susceptibility at a University teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Apr 11; 15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0135-3>.

Mihailescu R, Furustrand T, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High Activity of Fosfomicin and Rifampin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm *In Vitro* and in an Experimental Foreign-Body Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2547–53. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02420-12>.

Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67:e1–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy381>.

Molitor E. Susceptibility Categories Should Be Agreed Upon. *J Clin Microbiol* 2019;57:e00620-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00620-19>.

O'Halloran C, Walsh N, O'Grady MCO, Barry L, Hooton C, Corcoran GD, Lucey B. Assessment of the comparability of CLSI, EUCAST and Stokes antimicrobial susceptibility profiles for *Escherichia coli* uropathogenic isolates. *Br J Biomed Sci*. 2018; 75(1):24-29. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1392736>.

Pereira M, Poças G, Alves V. Impact of urinary selective antibiogram in primary care. *J Bras Patol E Med Lab* [Internet]. 2021 [citado 7 de agosto de 2023]; 57. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20210009>.

Sahu C, Jain V, Mishra P, Prasad KN. Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais versus Comitê Europeu para Diretrizes de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana para Interpretação dos Resultados de Suscetibilidade Antimicrobiana Carbapenem para *Escherichia coli* em Infecção do Trato Urinário (ITU). *J Lab Physicians* 2018; 10:289-93.

Sé ACS, Pestana LC, Paiva APDL, Reis, AL, Gonçalves RCS, Vianna, EC. Health education as a strategy for the prevention of urinary tract infection associated with the use of indwelling bladder catheter. *Res Soc Develop*. 2020; 9(9):e53997459, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7459>.

Suravaram S, Hada V, Ahmed Siddiqui I. Comparison of antimicrobial susceptibility interpretation among *Enterobacteriaceae* using CLSI and EUCAST breakpoints. *Indian J Med Microbiol* 2021; 39:315–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.05.004>.

Veiga KM, Sukanuma LY. Os efeitos adversos das fluoroquinolonas e o impacto das advertências da agência norte-americana de regulamentação de medicamentos (Food and Drug Administration - FDA) na prática clínica. Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Medicina. Maringá: Universidade Cesumar; 2020. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7619>.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH (CBR)

Instruções aos Autores

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictcp/en/>] e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores.

O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Instruções aos Autores

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Caso

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve

Instruções aos Autores

limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de cinco referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tomando

Instruções aos Autores

o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 466/2012 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Instruções aos Autores

OS NOMES DE TODOS OS AUTORES DO MANUSCRITO DEVEM SER INDICADOS NO SISTEMA COM OS RESPECTIVOS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS.

Resumo e Palavras-chave: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos.

As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto¹, texto¹⁻³, texto^{4,6,9}.

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Instruções aos Autores

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: "Os autores declaram não haver conflito de interesse"

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Instruções aos Autores

Artigos sem nome do autor

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

Livros no todo

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

Capítulos de livro

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.

Livros em que editores (organizadores) são autores

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

Teses

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

Trabalhos apresentados em congressos

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.

Artigo de periódico em formato eletrônico

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>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.

06 abr 2018