

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Estudo da utilização de piperacilina/tazobactam em Unidade  
de Tratamento Intensivo Adulto de um Hospital Privado de  
Porto Alegre

Camila Pereira Menezes

Porto Alegre, 29 novembro de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Estudo da utilização de piperacilina/tazobactam em Unidade  
de Tratamento Intensivo Adulto de um Hospital Privado de  
Porto Alegre

Camila Pereira Menezes

Trabalho de conclusão de curso de graduação

Prof. Dra. Denise Bueno

Orientadora

Farm. Suhélen Caon

Co-orientadora

Porto Alegre, 29 de novembro de 2010.

Este trabalho apresenta-se sobre forma de um artigo original, com o intuito de ser submetido à publicação na Revista Brasileira de Farmácia. As normas técnicas de instruções aos autores se encontram anexadas ao final do texto para avaliação da Banca Examinadora.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada;

Aos meus pais, Sérgio e Marli, por terem acreditado em mim, me apoiado e por muitas vezes se sacrificado para me dar tudo o que precisei. À minha mãe, por ser a pessoa que mais me apóia e acredita na minha capacidade, por nunca me deixar desistir, sem dúvida foi quem me deu o maior incentivo durante a graduação;

À minha irmã Michele, pelo apoio e amor incondicional em todos os momentos e ao Maurício, por ter sido muito mais que meu cunhado e sim um irmão e grande amigo;

À professora Denise, minha orientadora, pela disponibilidade, paciência e enorme competência, trazendo contribuições para o enriquecimento deste estudo;

À farmacêutica Suhélen, minha co-orientadora, um exemplo de profissional, pela contribuição na minha formação profissional em farmácia hospitalar, pela confiança e atenção e a todos os demais farmacêuticos do Hospital Moinhos de Vento;

À farmacêutica Shirley, por ter confiado em mim desde o primeiro momento, pelas oportunidades que me proporcionou, por toda dedicação e amor ao trabalho, servindo como exemplo e me fazendo cada dia ter mais certeza da minha escolha profissional;

Aos colegas do hospital Moinhos de Vento que se tornaram grandes amigos, por todo o apoio, incentivo, carinho e auxílio na minha formação tanto pessoal quanto profissional;

Aos amigos que fiz durante o curso, pelas horas de descontração entre tantas dificuldades que enfrentamos, por todos os momentos de alegria. Sem vocês essa trajetória não seria tão prazerosa;

Ao corpo clínico e à equipe assistencial da UTI adulto e ao serviço de controle de infecção hospitalar do hospital Moinhos de Vento, que me proporcionou a realização deste trabalho;

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse concluído com sucesso. Muito obrigada, de coração!

## ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CL – Depuração Total

Cl<sub>Cr</sub> – Depuração de Creatinina

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Fem. – Feminino

fT CIM – Tempo livre dos fármacos sobre a CIM

g – Gramas

h – Horas

Hemod. – Hemodiálise

Masc. – Masculino

ml/min – mililitros/minuto

T> CIM – Tempo em que as concentrações plasmáticas dos beta-lactâmicos permanecem mais elevadas que a CIM para os agentes patogênicos, durante o intervalo entre as doses.

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo Adulto

Vd – Volume de distribuição

# **Estudo da utilização de piperacilina/tazobactam em unidade de tratamento intensivo adulto de um hospital privado de Porto Alegre**

## **The study of the use of piperacillin/tazobactam in adult intensive care unit of a private hospital in Porto Alegre**

Camila Pereira Menezes<sup>1</sup>, Suhélen Caon<sup>2</sup> & Denise Bueno<sup>3</sup>

1. Acadêmica de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-610 - Porto Alegre/RS – Brasil.
2. Mestranda em Epidemiologia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-610 - Porto Alegre/RS – Brasil e Farmacêutica do Hospital Moinhos de Vento, 90035-001, Porto Alegre/RS – Brasil.
3. Professora Adjunta do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-610 – Porto Alegre/RS – Brasil.

### **RESUMO**

Os estudos de utilização de antimicrobianos são importantes para ações de controle de infecção hospitalar e têm como principais objetivos: traçar o perfil de uso, avaliar os hábitos de utilização e comparar com os conhecimentos da farmacoterapia, identificar as possíveis razões que contribuem para as oscilações dos consumos e subsidiar a implementação de medidas que favoreçam a utilização adequada dos medicamentos (ROSA *et al.*, 2001). Este estudo objetivou avaliar o perfil de utilização de piperacilina/tazobactam na UTI Adulto de um hospital privado de grande porte de Porto Alegre. Os dados foram obtidos através do acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, prescrição médica, acompanhamento de incompatibilidades, ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal, e análise de exames laboratoriais. Dos 40 pacientes avaliados neste estudo, dez pacientes apresentavam insuficiência renal, sendo que destes, sete pacientes realizavam hemodiálise e nenhum deles tinha descrito nas prescrições uma dose adicional de piperacilina/tazobactam, recomendada pela literatura, após cada sessão de hemodiálise. As infecções mais relatadas foram pneumonia (47,5%) e sepse (35%). A taxa de mortalidade geral dos pacientes foi de 30% e a infecção mais relatada para os pacientes em óbito foi sepse. Neste estudo, 56% dos pacientes realizaram exames bacteriológicos antes ou durante o tratamento. Das incompatibilidades encontradas o midazolam foi o medicamento mais prescrito com seis prescrições. O

farmacêutico hospitalar pode intervir de forma importante no controle do uso de antimicrobianos, disponibilizando para o corpo clínico e equipe assistencial informações sobre os medicamentos através de protocolos de utilização de antimicrobianos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cuidados críticos. Infecção. Beta-Lactâmicos

### **ABSTRACT**

Studies of antimicrobial drug use are important to efforts to control hospital infection and its main objectives: to trace the usage profile, to assess the usage habits and compare them with the knowledge of pharmacotherapy, identify the possible reasons that contribute to the oscillations of consumption and support the implementation of measures to encourage the appropriate use of medicines (ROSA *et al.*, 2001). This study aimed to evaluate the usage profile of piperacillin / tazobactam in the Adult ICU of a large private hospital in Porto Alegre. Data were obtained by monitoring the clinical course of patients, prescription drugs, monitoring of incompatibilities, dose adjustment for patients with renal failure and laboratory analysis. Of the 40 patients evaluated in this study, ten patients had renal failure, and of these, seven patients underwent hemodialysis, and none was described in the requirements an additional dose of piperacillin / tazobactam, recommended in the literature after each hemodialysis session. The most common infections reported were pneumonia (47.5%) and sepsis (35%). The overall mortality rate of patients was 30% and the infection reported more frequently for patients at death was sepsis. In this study 56% of the patients underwent bacteriological tests before or during treatment. Incompatibilities found midazolam was the most prescribed drug with six prescriptions. The hospital pharmacist can intervene in controlling antimicrobial use, providing for the medical and health care team about drugs protocols through the use of antimicrobials.

**KEYWORDS:** *Critical care. Infection. Beta-Lactams*

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	9
Características de piperacilina/tazobactam .....	9
Farmacocinética dos antibióticos beta-lactâmicos .....	10
Infusão intermitente x prolongada de antibióticos beta-lactâmicos em pacientes críticos ...	11
Vantagens da administração por infusão prolongada de piperacilina/tazobactam .....	11
Compatibilidade de piperacilina/tazobactam com outros medicamentos para administração em Y por infusão contínua ou prolongada .....	12
Insuficiência renal em pacientes críticos .....	13
MATERIAIS E MÉTODOS .....	14
Revisão bibliográfica .....	14
Delineamento da pesquisa.....	15
Local e População .....	15
Processo de obtenção de dados e variáveis .....	15
Tamanho de amostra .....	15
Aspectos éticos.....	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	16
CONCLUSÃO .....	22
REFERÊNCIAS .....	24
ANEXOS.....	28
1. Ficha de dados do paciente .....	28
2. Formulário de coleta de dados da evolução clínica .....	29
3. Identificação dos pacientes .....	30
4. Normas para publicação Revista Brasileira de Farmácia.....	31

## INTRODUÇÃO

A participação do farmacêutico em equipes multidisciplinares é importante, pois tais profissionais auxiliam no monitoramento de doenças crônicas e facilitam a condução mais imediata de intervenções terapêuticas. Por causa de seu conhecimento especializado sobre medicamentos, sugere-se que farmacêuticos devem expandir o seu papel com relação a aconselhamento do doente e educação de profissionais médicos sobre o uso correto do medicamento, com participação ativa na decisão terapêutica e conseqüente prática da farmacoterapia baseada em evidências (ARAÚJO, 2001).

O controle de antimicrobianos em hospitais pressupõe o conhecimento da situação do consumo destes medicamentos, utilizando metodologia adequada, adotando para tal os estudos de utilização de medicamentos empregando análise farmacoepidemiológica (ROSA *et al.*, 2001).

A utilização de medicamentos é definida pela OMS como “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes” (PERINI & ACURCIO, 2001).

Os estudos de utilização de medicamentos são aqueles que, independente do método, objetivo ou escopo, visam esclarecer tais aspectos. Eles nos oferecem uma visão geral, ou de particularidades da questão do uso de medicamentos em uma dada sociedade (PERINI & ACURCIO, 2001). Os estudos de utilização de antimicrobianos são importantes para as ações de controle de infecção hospitalar. Os principais objetivos destes estudos são: quantificar o uso atual, traçar o perfil de uso em relação ao tempo, avaliar se os hábitos de utilização estão de acordo com o estado atual dos conhecimentos da farmacoterapia, identificar as possíveis razões que contribuem para as oscilações dos consumos e subsidiar a implementação de medidas que favoreçam a utilização adequada dos medicamentos (ROSA *et al.*, 2001).

### **Características de piperacilina/tazobactam**

A associação dos antibióticos piperacilina e tazobactam, beta-lactâmico/inibidor beta-lactamase, apresenta um amplo espectro de atividade antibacteriana, incluindo bactérias gram-positivas e negativas, tanto aeróbicas quanto anaeróbicas. Piperacilina/tazobactam mantém atividade *in vitro* contra um amplo espectro de produtores de beta-lactamase e espectro estendido contra algumas *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamase (GIN *et al.*, 2007). Ensaios clínicos têm demonstrado que piperacilina/tazobactam (8:1 em relação-dose)

é eficaz para o tratamento de pacientes com infecções polimicrobianas, intra-abdominais, infecções da pele e tecidos moles, infecções do trato respiratório, infecções complicadas do trato urinário, infecções ginecológicas e, mais recentemente, neutropenia febril (GIN *et al.*, 2007). Para o tratamento de infecções graves, piperacilina/tazobactam é geralmente administrado associado à um antibiótico aminoglicosídeo, porém para evitar incompatibilidades, devem ser administrados em horários diferentes (PARFITT, 1999).

Piperacilina/tazobactam tem um excelente nível de segurança e tolerabilidade e, devido ao seu amplo espectro, é uma opção confiável para o tratamento empírico de infecções moderadas a graves em pacientes hospitalizados em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) (GIN *et al.*, 2007). Os eventos adversos mais frequentes de piperacilina/tazobactam são sintomas gastrointestinais (mais comumente diarreia) e reações cutâneas (SEMLA *et al.*, 2009).

### **Farmacocinética dos antibióticos beta-lactâmicos**

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) é considerada como a menor concentração do antibiótico capaz de inibir o crescimento bacteriano. Atualmente, está bem estabelecido que os antibióticos beta-lactâmicos exibem atividade antimicrobiana bactericida em função do tempo, ou seja, o intervalo de administração em que as concentrações do fármaco livre permanecem acima da CIM se correlaciona com a atividade antimicrobiana. Este parâmetro é comumente referido como o tempo livre dos fármacos sobre a CIM (fT CIM). O nível de exposição necessário para um efeito bactericida também varia de acordo com a classe lactâmica, carbapenem, penicilina, cefalosporina e outros antibióticos em geral, exigem cerca de 40%, 50% e 50-70% de fT CIM, respectivamente, para um efeito bactericida, no entanto, alguns relatos têm demonstrado benefícios em fornecer uma maior exposição (ou seja, 100% fT CIM) (LAU *et al.*, 2006, LI *et al.*, 2005).

Várias abordagens alterando os regimes de dosagem de antibióticos têm sido utilizadas para maximizar o fT CIM, objetivando melhorar os desfechos clínicos e reduzir os custos relacionados à antibióticos (LAU *et al.*, 2006). Sendo assim, o método mais estudado para aumentar o fT-CIM de beta-lactâmicos com estabilidade à temperatura ambiente é administrá-los através de infusão contínua ou prolongada (LAU *et al.*, 2006; RAFATI *et al.*, 2006, ROBERTS *et al.*, 2010).

### **Infusão intermitente x prolongada de antibióticos beta-lactâmicos em pacientes críticos**

A incidência de sepse em pacientes gravemente doentes ultrapassa o câncer de cólon e de mama e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Com sua crescente incidência e com taxas de mortalidade de 30% a 50% para sepse grave e choque séptico, causadas na grande maioria por infecções bacterianas, a investigação em curso para obter melhores resultados com o tratamento é obrigatória (ROBERTS *et al.*, 2007, DELATTRE *et al.*, 2010, RAFATI *et al.*, 2006). A seleção do antimicrobiano adequado no início da terapia, tanto em termos de espectro de atividade, quanto em dose e frequência de administração (de acordo com a dependência do antimicrobiano da concentração ou tempo), são as intervenções médicas mais importantes (PEA *et al.*, 2005).

Estudos utilizados pelas indústrias farmacêuticas recomendam a administração diária de  $\beta$ -lactâmicos através de múltiplas doses em *bolus*, com frequência que varia entre os antibióticos dependendo das propriedades farmacocinéticas. No entanto, as alterações fisiopatológicas que ocorrem em pacientes críticos com infecções graves, muitas vezes alteram esses parâmetros farmacocinéticos tornando essas recomendações potencialmente inadequadas (ROBERTS *et al.*, 2007). Durante a sepse grave ou choque séptico, há duas importantes modificações farmacocinéticas. Ocorre um aumento no volume de distribuição (Vd), devido ao vazamento dos capilares e à diminuição da ligação protéica, e uma redução na depuração total (CL), associada com insuficiência renal e/ou disfunção hepática (DELATTRE *et al.*, 2010). Portanto, os benefícios potenciais de modos alternativos de administração de antibióticos, incluindo a infusão intravenosa contínua ou prolongada, merecem uma avaliação mais aprofundada (KASIAKOU *et al.*, 2005).

Algumas evidências sugerem uma melhor cura clínica e resolução da doença com infusão contínua ou prolongada em pacientes gravemente doentes. Os dados disponíveis indicam que pacientes portadores de infecções graves, que exigem uso de antibióticos por tempo prolongado ( $\geq 4$  dias), podem ser o subgrupo que apresentará melhores resultados com a infusão prolongada. Além disso, as vantagens farmacoeconômicas da infusão prolongada de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos também são bem caracterizadas (ROBERTS *et al.*, 2007), o que faz da infusão prolongada uma opção valiosa para alcançar melhor desfecho clínico, com um consumo menor de recursos institucionais. (KOTAPATI *et al.*, 2005, SAKKA *et al.*, 2007).

### **Vantagens da administração por infusão prolongada de piperacilina/tazobactam**

Piperacilina/tazobactam é um antibiótico amplamente prescrito e, através da medicina baseada em evidências, recomenda-se a infusão prolongada devido ao seu tempo de meia-vida

curto que tradicionalmente exige um grande número de doses ao dia, e à sua estabilidade à temperatura ambiente (LAU *et al.*, 2006). Além disso, em geral, os beta-lactâmicos têm pouco ou nenhum efeito pós-antibiótico contra organismos gram-negativos, e efeito pós-antibiótico moderado contra patógenos gram-positivos. Visto que o melhor preditor de evolução clínica é a duração de tempo em que as concentrações plasmáticas dos beta-lactâmicos permanecem mais elevadas que a CIM para os agentes patogênicos, durante o intervalo entre as doses ( $T > CIM$ ), a melhor estratégia de administração pode ser a infusão contínua (RAFATI *et al.*, 2006).

Tanto em voluntários saudáveis quanto doentes, a infusão prolongada de piperacilina/tazobactam com doses de 8g/1g ou 12g/1,5g resultaram em concentrações de estado estacionário para piperacilina acima da CIM para a maioria dos membros da família *Enterobacteriaceae*, anaeróbios e *Pseudomonas aeruginosa*. Os dados clínicos sobre a infusão prolongada de piperacilina/tazobactam, entretanto, são escassos (LAU *et al.*, 2006).

Kim e colaboradores (2007) demonstraram em seu estudo que tanto a estratégia de infusão prolongada quanto a de infusão contínua melhoram a farmacodinâmica da piperacilina/tazobactam quando comparado com os esquemas tradicionais de 30 minutos de infusão intermitente. Assim, a seleção da estratégia de dosagem depende da disponibilidade de acesso intravenoso *versus* a conveniência da administração única diária.

### **Compatibilidade de piperacilina/tazobactam com outros medicamentos para administração em Y por infusão contínua ou prolongada**

As opções farmacoterapêuticas têm crescido rapidamente na medicina intensiva, mas estão inseparavelmente ligadas à crescente complexidade do tratamento e ao risco de falha deste devido aos erros de medicação. Estes erros são de particular importância na administração de medicamentos por via parenteral, em que bactérias, contaminação por partículas e incompatibilidades físico-químicas entre as soluções intravenosas são as principais preocupações, pois podem reduzir ou eliminar a eficácia do medicamento ou aumentar o risco de efeitos adversos. As incompatibilidades entre medicamentos podem se manifestar quando medicamentos em solução apresentam alterações como, mudança de cor, turvação, formação de gás, turbidez e precipitação, ou podem levar a reações químicas invisíveis, como mudanças de pH, ou reações complexas, o que pode resultar na formação de compostos tóxicos ou irritantes ou redução da biodisponibilidade do fármaco (BERTSCHE *et al.*, 2008).

Incompatibilidades entre medicamentos é uma grande preocupação, especialmente em UTI, devido à grande parcela de medicamentos parenterais, à necessidade constante de concentrações de medicamentos (por exemplo, suporte vasoativo) e ao número limitado de linhas de infusão intravenosa em pacientes críticos (BERTSCHE *et al.*, 2008).

Bertsche e colaboradores (2008) estudaram a frequência de erros de administração e as incompatibilidades entre medicamentos por via intravenosa em uma UTI. Antibióticos, tais como piperacilina/tazobactam, imipenem e cilastatina, foram os medicamentos que apresentaram incompatibilidades mais frequentemente.

Trissel e Martinez (1994) avaliaram a compatibilidade de piperacilina/tazobactam com outros medicamentos selecionados, durante uma simulação de administração em Y. Amostras de piperacilina/tazobactam foram combinadas com amostras de outros 75 medicamentos amplamente utilizados clinicamente. As combinações foram armazenadas sob luz fluorescente e avaliadas visualmente e por turbidimetria. As amostras que apresentaram indícios visuais ou turbidimétricos de incompatibilidade foram submetidas a dimensionamento e contagem de partículas. A maioria dos medicamentos testados foi compatível com piperacilina/tazobactam. No entanto, 24 apresentaram incompatibilidades, incluindo aumento da turbidez, formação e precipitação de partículas e mudança de cor.

Dentre os medicamentos que apresentaram incompatibilidades físicas, os mais utilizados em UTI Adulto são: Amiodarona, Levofloxacino, Midazolam, Clorpromazina, Ciprofloxacino, Fenitoína Sódica, Sulfato de Gentamicina, Haloperidol, Hidralazina, Ácido Tranexâmico, entre outros (TRISSEL, 2009).

### **Insuficiência renal em pacientes críticos**

A insuficiência renal crônica é um processo de perda inexorável da função renal, a qual pode ser agravada por fatores controláveis, tal como uso inapropriado de fármacos (WANNMACHER *et al.*, 2004). A farmacocinética dos fármacos em pacientes críticos e com lesão renal é modificada consideravelmente devido à biodisponibilidade alterada, à diminuição das proteínas de ligação, ao aumento do volume de distribuição, à biotransformação alterada, e à redução da depuração intrínseca. A dosagem adequada dos medicamentos é ainda mais complicada por inúmeros fatores, incluindo pacientes que recebem múltiplos fármacos que potencialmente interagem com as funções vitais, menor tolerância à toxicidade aumentando a gravidade da doença, disfunção de órgãos e, sobretudo a remoção extracorpórea de fármacos. Inúmeras classes de medicamentos podem ser afetadas,

incluindo antimicrobianos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, imunossupressores, substâncias vasoativas e nutrição parenteral (BAGSHAW *et al.*, 2010) .

As formulações que contem piperacilina/tazobactam são excretadas de 60 a 80% pelos rins. A meia-vida plasmática é em torno de uma hora, porém em pacientes com insuficiência renal grave pode haver um aumento de três vezes no tempo de meia-vida e naqueles em estágio final de insuficiência renal tempo de meia-vida de 4-6 horas têm sido relatados.

Segundo Parfitt (1999) para pacientes com depuração de creatinina ( $Cl_{cr}$ ) entre 20-80 ml/min é recomendado utilizar doses fracionadas de 4, 5 g de piperacilina/tazobactam a cada 8 horas e pacientes com depuração menor que 20 ml/min é recomendado utilizar doses fracionadas de 4,5 g a cada 12 horas. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose máxima é de 9 g. Como a hemodiálise removerá 30 a 50% da dose em 4 horas de diálise, uma dose adicional de 2,25 g pode ser administrada após a diálise.

Trissel (2009) e Semla e colaboradores (2009) recomendam para pacientes com  $Cl_{cr}$  entre 20-40 ml/min a administração de 2,25 g de piperacilina/tazobactam a cada 6 horas (3,375 g a cada 6 horas para pneumonia nosocomial) e para  $Cl_{cr}$  menor que 20 ml/min a administração de 2,25 g a cada 8 horas (2,25 g a cada 6 horas para pneumonia nosocomial). Para pacientes submetidos à hemodiálise a dose recomendada é 2,25 g a cada 12 horas (2,25 g a cada 8 horas para pneumonia nosocomial), com uma dose adicional de 0,75 g após cada sessão de hemodiálise.

Este estudo objetivou avaliar o perfil de utilização de piperacilina/tazobactam em pacientes hospitalizados em Unidade de Tratamento Intensivo Adulto em um hospital privado de grande porte de Porto Alegre.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Revisão bibliográfica

A busca foi realizada durante o período de 15 de junho de 2010 a 30 de outubro de 2010, nas seguintes bases de dados: Scielo, Science Direct, PubMed, Portal de Periódicos da Capes. As palavras-chaves utilizadas foram piperacillin/tazobactam, piperacillin/tazobactam AND continuous infusion, piperacillin/tazobactam AND intermittent infusion, piperacillin/tazobactam AND pharmacokinetics, piperacillin/tazobactam AND pharmacodynamics,  $\beta$ -lactam antibiotics, steady-state AND  $\beta$ -lactam,  $\beta$ -lactam AND infusion, piperacillin/tazobactam AND compatibility, failure renal AND critical patients, failure renal AND piperacillin/tazobactam.

### **Delineamento da pesquisa**

Foi realizado um estudo transversal, prospectivo realizado de 25 de setembro a 08 de novembro de 2010, avaliando o perfil de utilização de piperacilina/ tazobactam em pacientes hospitalizados na UTI Adulto quanto à concentração mínima necessária para a atividade antibacteriana, aspectos microbiológicos, farmacológicos e clínicos.

### **Local e População**

O estudo foi realizado na UTI Adulto de um hospital privado de grande porte de Porto Alegre. Foram selecionados para o estudo, pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, internados na UTI no período de observação. Foram incluídos todos os pacientes que estavam com prescrição do medicamento piperacilina/tazobactam. O período de tratamento realizado em outra unidade de internação não foi considerado. Cada nova admissão dos pacientes com prescrição de piperacilina/tazobactam foi classificada como um novo paciente.

Como critérios de exclusão foram utilizados: o período de permanência na UTI inferior a 24 horas e a gravidez.

### **Processo de obtenção de dados e variáveis**

Os dados foram obtidos através do acompanhamento diário da evolução clínica do paciente através da prescrição médica eletrônica, sinais e sintomas evoluídos em prontuário físico pela equipe assistencial, acompanhamento de interações farmacêuticas pela mesma via de acesso, análise de exames laboratoriais e formulários específicos (conforme anexos 1,2 e3). As variáveis analisadas foram contagem de leucócitos, proteína C reativa, culturas coletadas, tipo de infusão, dispositivo de acesso, via de acesso, idade, motivo de internação, tipo de infecção, tempo de duração do tratamento, resultados dos antibiogramas, terapia antimicrobiana concomitante e incompatibilidades com outros medicamentos prescritos para administração por duas vias concomitantemente (em Y). Os desfechos analisados foram tempo de internação na UTI, resolução da doença de indicação, óbito, alta para unidade de internação, alta hospitalar.

### **Tamanho de amostra**

Foram avaliados quarenta pacientes com prescrição de piperacilina/ tazobactam na Unidade de Tratamento Intensivo Adulto de um hospital privado de grande porte de Porto Alegre no período de 23 de setembro a 08 de novembro de 2010.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As condições clínicas, comorbidades e extremos de idade elevam os riscos de infecção, a exemplo, idade avançada, diabetes, neoplasias, hipertensão, insuficiência renal, tabagismo, alcoolismo, obesidade, desnutrição, anemia e outras. O uso de procedimentos invasivos pode contribuir significativamente na ocorrência de infecção, justificando a existência de diversas topografias infecciosas como respiratória, urinária, corrente sanguínea, área cirúrgica, cutâneas e gastrintestinais (LIMA *et al.*, 2007).

A idade avançada está associada a um declínio na integridade das barreiras físicas e proteção contra patógenos invasores, e as mudanças relacionadas à idade no sistema imune estão associadas com o aumento da susceptibilidade para o aparecimento de fenômenos auto-imunes, neoplasias e infecções (MEYER, 2010). Dos quarenta pacientes tratados com piperacilina/tazobactam na UTI neste estudo, a faixa etária predominante foi entre 81 e 90 anos com dezesseis pacientes (40%). Dez pacientes apresentavam algum grau de insuficiência renal, sendo que destes, sete pacientes realizavam hemodiálise, o que requer ajuste de dose de piperacilina/tazobactam (PARFITT, 1999; TRISSEL, 2009; SEMLA *et al.*, 2009).

**Tabela 1:** Características dos pacientes em tratamento.

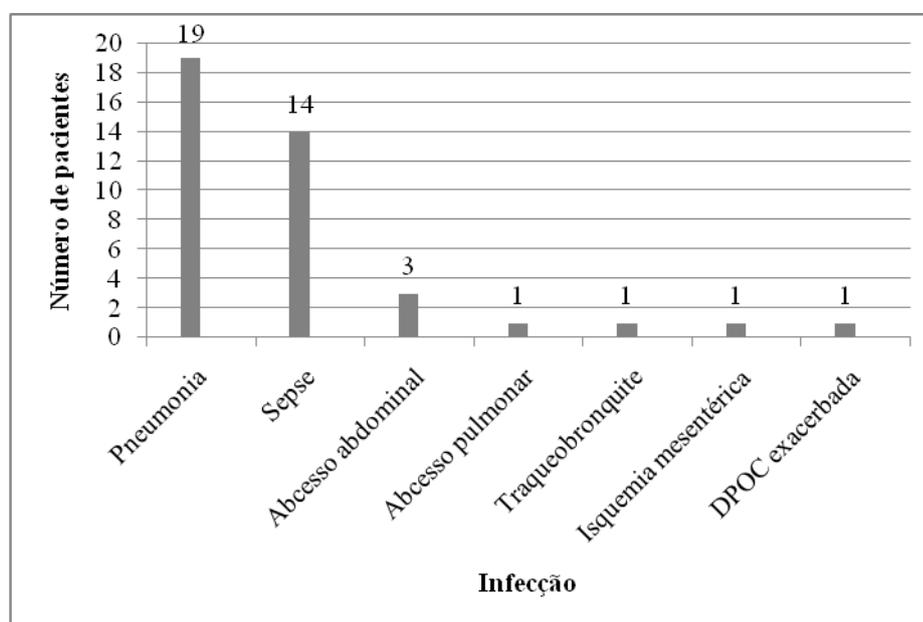
Faixa etária	Sexo		Insuficiência renal		Dose			Frequência de administração			Acesso central			Acesso periférico
	Fem	Masc	Hemod.	Sem hemod.	2,25 g	3,375 g	4,5 g	6/6 h	8/8 h	12/12 h	Mono lúmen	Duplo lúmen	Triplo lúmen	
29-49 anos	-	2	-	-	-	-	2	1	1	-	-	2	-	-
50-60 anos	1	1	-	-	-	-	2	-	2	-	-	2	-	-
61-70 anos	1	4	1	1	1	-	4	2	3	-	1	3	-	1
71-80 anos	4	7	3	-	4	-	7	3	8	-	3	4	1	3
81-90 anos	9	7	2	1	6	-	10	8	6	2	6	7	-	3
91-100 anos	2	2	1	1	3	1	-	2	2	-	-	3	-	1
<b>Total</b>	17	23	7	3	14	1	25	16	22	2	10	21	1	8

Dos pacientes em hemodiálise no estudo, dois pacientes estavam com a dose prescrita de acordo com o recomendado por Trissel (2009) e Semla e colaboradores (2009), um dos

pacientes com sepse com dose de 2,25 g a cada 12 horas e outro com a dose recomendada para pneumonia de 2,25 g a cada 8 horas. Todos os pacientes estavam com a dose prescrita de acordo com o recomendado por Parfitt (1999), não excedendo a dose máxima recomendada de 9 g. Nenhum dos pacientes em hemodiálise tinha descrito nas prescrições uma dose adicional de piperacilina/tazobactam após cada sessão de hemodiálise.

Dos pacientes com insuficiência renal crônica sem tratamento por hemodiálise, um apresentava Clcr de 23,7 ml/min e dose prescrita de 2,25 g a cada 6 horas, o que está de acordo com a dose recomendada por Trissel (2009) e Semla e colaboradores (2009). Outro paciente apresentava Clcr de 58,1 ml/min e prescrição de 4,5 g a cada 8 horas, de acordo com a dose recomendada por Parfitt (1999). Para um dos pacientes com prescrição de 2,25 g a cada 8 horas, o Clcr não pode ser calculado, pois o peso não estava disponível em prontuário, o que impossibilita comparação da dose com o recomendado pela literatura.

A infecção mais relatada para os pacientes em tratamento foi pneumonia com dezenove pacientes, o que representa 47,5% dos pacientes avaliados, e em segundo lugar sepse (quatorze pacientes, 35%), conforme a figura 1, o que está de acordo com as indicações do medicamento (GIN *et al.*, 2007).



**Figura 1:** Tipos de infecção relatadas para os pacientes em tratamento.

A pneumonia é infecção comum na UTI, podendo ser de origem comunitária ou nosocomial. Estatísticas internacionais mostram que a pneumonia nosocomial ocorre em

cinco a 10 casos a cada 1000 internações hospitalares e aumenta de seis a 20 vezes em pacientes sob ventilação mecânica (20% a 25%) (ANDRADE *et al.*, 2006).

As bacteremias podem ser secundárias a uma determinada infecção ou primárias (cerca de 25%) e sem fonte identificada, mas, freqüentemente relacionadas a métodos invasivos, como os cateteres intravasculares, arteriais ou venosos, centrais ou periféricos e nutrição parenteral (ANDRADE *et al.*, 2006). A sepse é uma causa importante de hospitalização e a principal causa de morte em UTI (ZANON *et al.*, 2008). Neste estudo, a taxa de mortalidade dos pacientes com sepse (quatorze pacientes) foi de 43%. Estudos na Europa e nos EUA com pacientes com sepse relataram um taxa global de mortalidade de 13,5% a 53,6%. Os estudos brasileiros encontraram taxa global de mortalidade em UTI entre 21,8% e 46,4% (ZANON *et al.*, 2008).

A taxa de mortalidade geral dos pacientes deste estudo foi de 30%. Além das infecções, outros fatores podem estar associados à mortalidade, como comorbidades; maior gravidade da doença e idade avançada (VINCENT *et al.*, 2009). A idade média dos pacientes com desfecho óbito foi de 80 anos com um desvio padrão de  $\pm 14$ .

O início do uso de antimicrobianos sem a coleta de material biológico para cultura é prática comumente realizada, tanto nos ambulatórios/consultórios quanto nos hospitais. É importante, para prevenção e controle de infecções hospitalares, que o uso dos antimicrobianos seja baseado no conhecimento do patógeno infectante e da flora microbiana, que normalmente provocam infecções em pacientes da instituição (ROSA *et al.*, 2001). Neste estudo apenas vinte e dois pacientes (56%) realizaram exames bacteriológicos antes ou durante o tratamento com piperacilina/tazobactam. Apesar de piperacilina/tazobactam ser indicado para tratamento empírico de infecções, isso pode estar associado ao grande número de patógenos multiresistentes em ambiente hospitalar (CURCIO *et al.*, 2009).

O esquema de tratamento empírico com antimicrobianos para pacientes críticos deve ser de espectro suficientemente amplo, com atividade farmacológica para os patógenos mais prováveis, e iniciado imediatamente. Os resultados dos exames microbiológicos devem ser utilizados para reavaliar e fazer as mudanças apropriadas no tratamento. O antimicrobiano selecionado após o resultado do exame de sensibilidade, deve fornecer atividade adequada contra os patógenos identificados, utilizando o menor número possível de medicamentos e estreitando o espectro de atividade. É freqüente que os pacientes sejam tratados empiricamente por toda a duração do tratamento devido à incapacidade de identificar o local da infecção ou aos resultados negativos da cultura.

A terapia antimicrobiana racional baseia-se na utilização do resultado das culturas e informações de susceptibilidade do patógeno para a seleção do antimicrobiano definitivo, quando essa informação está disponível. É inadequado continuar esquemas terapêuticos empiricamente escolhidos simplesmente porque o paciente está respondendo clinicamente a presente terapia. Esta prática muitas vezes resulta em utilização de tratamento excessivamente amplo por longos períodos, sendo que ambos são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de resistência (FISH & OHLINGER, 2006).

A prevenção e o controle da problemática da multiresistência incluem fundamentalmente, ações educativas, o uso racional de antimicrobianos, a vigilância das cepas hospitalares e do perfil de sensibilidade, bem como, atentar aos procedimentos invasivos (ANDRADE *et al.*, 2006).

Dos pacientes avaliados 42,5% utilizaram outro antibiótico concomitantemente. Os antibióticos mais prescritos em combinação com piperacilina/tazobactam foram vancomicina, antibiótico glicopeptídeo (41%), e azitromicina, antibiótico macrolídeo (18%). Segundo Trissel (2009) e Parfitt (1999), os dados quanto à interação farmacêutica entre vancomicina e piperacilina/tazobactam são conflitantes. Além disso, a literatura recomenda em casos de infecções graves, a administração concomitante de um antibiótico aminoglicosídeo e em casos em que não há resposta ao tratamento, a administração de um antibiótico glicopeptídeo como tratamento de segunda linha (PARFITT, 1999).

A nefrotoxicidade causada por aminoglicosídeos, como vancomicina, apresenta incidência entre 7 a 36% e o uso concomitante de piperacilina é um dos fatores que aumenta a nefrotoxicidade deste medicamento (WANNMACHER *et al.*, 2004). Dos pacientes avaliados neste estudo em uso concomitante de piperacilina/ tazobactam e vancomicina, um deles apresentava insuficiência renal crônica em estágio final.

Os exames laboratoriais de leucócitos e proteína C reativa e a temperatura axilar máxima diária dos pacientes foram verificados diariamente objetivando avaliar a evolução do tratamento e a resolução da infecção. Não existe um protocolo de coleta de exames e estes são realizados a critério médico de acordo com a evolução clínica do paciente, sem periodicidade definida. Além disso, temperatura axilar é controlada com a administração de antitérmicos, o que impediu a avaliação dos desfechos.

O tratamento foi suspenso antes do tempo previsto em 55% dos pacientes e destes, 41% foram substituídos por outros antibióticos. O antibiótico mais prescrito em substituição foi meropenem (classe dos carbapenêmicos) sozinho ou em combinação com vancomicina. Carbapenêmicos, assim como piperacilina/tazobactam, têm um amplo espectro de ação,

abrangendo a grande maioria dos patógenos encontrados em pacientes internados em UTI, exceto para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Enterococcus faecium* (SAKKA *et al.*, 2007). Curcio e colaboradores (2007) realizaram um estudo avaliando o padrão de prescrição de antibióticos em 43 unidades de tratamento intensiva na América Latina. Os antibióticos mais prescritos para pacientes graves foram os carbapênemicos (43%), sozinhos ou em combinação com vancomicina e em terceiro lugar piperacilina-tazobactam.

Os pacientes mais vulneráveis a erros de medicação são os pacientes internados em UTI. A multimorbidade que requer tratamento com um grande número de medicamentos, a falência de múltiplos órgãos e a impossibilidade de administração por via oral dos medicamentos são as principais causas (BERTSCHE *et al.*, 2008).

As incompatibilidades na administração de medicamentos por duas vias concomitantemente (em Y) foram avaliadas, principalmente para os pacientes com cateter de duplo lúmen, que possibilita a infusão de mais de um medicamento ao mesmo tempo. Verificou-se que este é o dispositivo de acesso mais utilizados em UTI (vinte e um pacientes), devido ao grande número de medicamentos administrados por via parenteral em pacientes críticos (BERTSCHE *et al.*, 2008). No prontuário eletrônico dos pacientes foi verificado o horário em que os medicamentos foram administrados. Quando houve administração de medicamentos por cateter de duplo lúmen no mesmo horário, foi pressuposto que os medicamentos foram administrados concomitantemente (em Y). Um dos limitantes encontrados na verificação de incompatibilidades foi que as prescrições não são monitoradas no sistema no horário em que os medicamentos foram administrados, geralmente a enfermagem registra em prontuário os horários de administração de medicamentos de todas as prescrições ao final do turno, o que não garante que os horários sejam fidedignos a realidade. Outro limitante encontrado foi a falta de dados em prontuário eletrônico quanto a suspensão de uma infusão para administração de outro medicamento com intuito de evitar incompatibilidades.

Das incompatibilidades encontradas o midazolam foi o medicamento mais prescrito, foram encontradas cinco prescrições de midazolam injetável por cateter de duplo lúmen e uma prescrição por cateter de triplo lúmen. Isso pode ser atribuído à gravidade dos pacientes internados na UTI, que necessitam de sedação para tolerar os estímulos nocivos, em especial a ventilação mecânica (SPINA & ENSOM, 2007). Quatro das prescrições de midazolam foram de administração por infusão contínua, o que aumenta a possibilidade de incompatibilidades com outros medicamentos. O midazolam possui maior depuração e um tempo de meia-vida menor do que outros benzodiazepínicos, o que requer infusão contínua para obtenção de

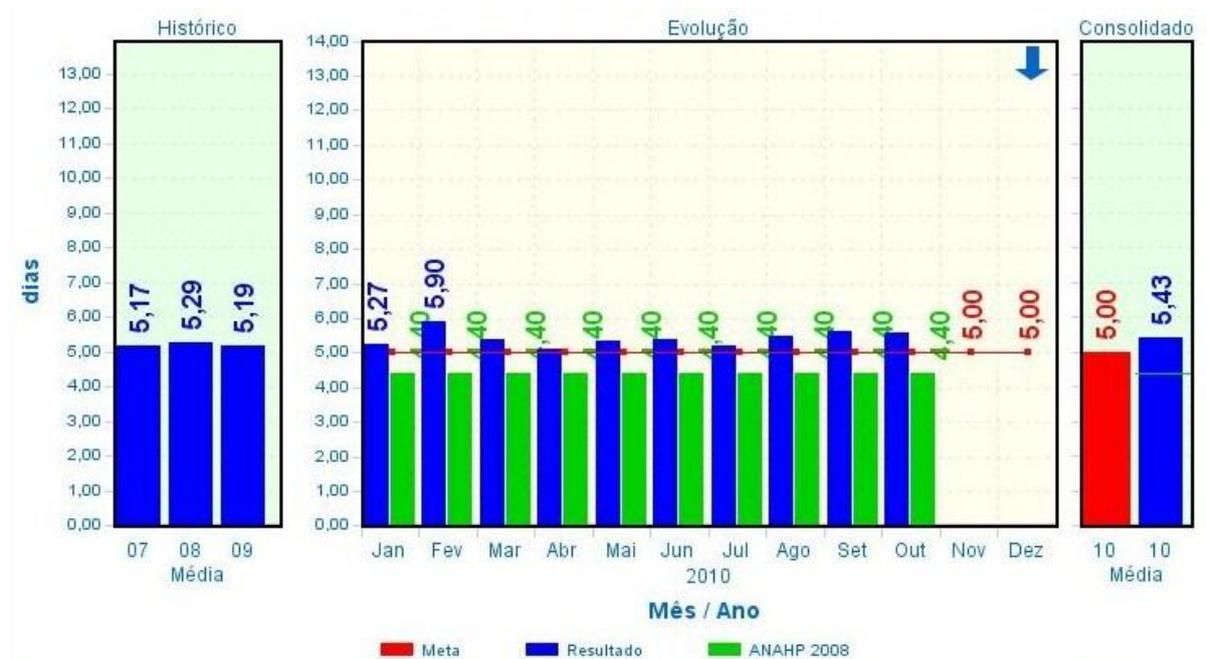
sedação prolongada (SPINA & ENSOM, 2007). A segunda incompatibilidade mais prescrita foi o haloperidol, seguido de amiodarona, fenitoína e levofloxacino.

Do total de pacientes avaliados cinco tinham prescrição descrita como infusão prolongada. Estudos sugerem uma melhor cura clínica e resolução da doença com infusão contínua ou prolongada em pacientes gravemente doentes (ROBERTS *et al.*, 2007). As vantagens farmacoeconômicas da infusão prolongada de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são bem caracterizadas, devido ao menor consumo de recursos, como medicamentos, materiais descartáveis e menor tempo despendido pelo corpo clínico e equipe assistencial com a administração de medicamentos (ROBERTS *et al.*, 2007; NICOLAU, 2008). Não foram encontrados relatos de avaliação sobre dispositivos de acesso utilizados pelos pacientes em infusão prolongada.

Os motivos de internação hospitalar mais frequentes foram pneumonia e doenças respiratórias (40%), sepse (15%) e neoplasias e leucemias (13%). Foram relatados outros treze motivos diversos de internação. Estudo prospectivo, observacional em UTI geral de um hospital universitário de alta complexidade encontrou como motivo principal de admissão dos pacientes em UTI, doenças do aparelho respiratório (45,1%) (HINRICHSEN *et al.*, 2009).

O período médio de permanência na UTI dos pacientes avaliados no presente estudo foi de  $22,10 \pm 37,84$  dias. Dos quarenta pacientes avaliados, doze permaneceram internados no hospital por um período superior a 30 dias e apresentaram um período médio de internação na UTI de  $43,50 \pm 63,29$  dias. O hospital não possui indicador específico de período médio de internação na UTI. Lisboa e colaboradores (2007), em um estudo avaliando a prevalência de infecções nosocomiais em UTIs do Rio Grande do Sul, encontraram um tempo médio de permanência na UTI,  $12,5 \pm 22,5$  dias.

O período médio de permanência hospitalar foi de  $30,32 \pm 45,76$  dias. O tempo médio de permanência hospitalar no hospital em questão é de 5,43 dias, conforme figura 2. Esse valor é inferior ao dos pacientes deste estudo, pois os dois estudos diferem por considerar pacientes com características diferentes. No caso do nosso estudo são considerados pacientes de UTI e no estudo em questão são considerados pacientes internados para procedimentos simples, de gravidade menor que os pacientes internados em UTI.



**Figura 2:** Indicador de tempo de permanência hospitalar\*.

\*Autoria: Dr. Nilton Brandão da Silva – Superintendente médico do hospital Moinhos de Vento.

Quanto aos desfechos dos pacientes avaliados: vinte obtiveram alta hospitalar, quatro pacientes tiveram alta para unidades de internação, doze foram a óbito e quatro pacientes permaneceram na UTI até o término do período desta avaliação.

## CONCLUSÃO

O controle do uso de antimicrobianos é uma atividade multiprofissional que envolve o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCI), corpo clínico, farmácia e laboratório de microbiologia. O farmacêutico hospitalar pode intervir de forma importante no controle do uso de antimicrobianos, disponibilizando para o corpo clínico e equipe assistencial informações sobre os medicamentos através de protocolos de utilização de antimicrobianos.

A gravidade das infecções em pacientes críticos, a problemática da multiresistência, o alto custo do tratamento e a utilização de práticas diversas que impossibilitam a avaliação dos desfechos clínicos, são fatores importantes para a implantação de protocolo de utilização de piperacilina/tazobactam. Dentre as estratégias para o êxito deste tratamento, bem como para outros antibióticos e medicamentos em geral, destacam-se: utilização de padrão de manejo do

paciente, periodicidade de realização de exames (incluindo os microbiológicos), avaliação das incompatibilidades, acompanhamento das reações adversas medicamentosas, posologia, informações sobre farmacocinética e possibilidade de infusão prolongada, como estratégia para redução de custos com mesma evolução clínica para os medicamentos que possibilitam esse tipo de infusão.

Trabalhar com rotinas e protocolos em UTI aproxima o farmacêutico hospitalar do corpo clínico, da equipe assistencial e do paciente, tornando-o um profissional atuante e presente, sendo indispensável à saúde como um todo. Nesta atuação, o farmacêutico resgata sua missão/atividade junto à sociedade, permeando as áreas de conhecimento do tratamento. É o farmacêutico o profissional capaz de ser o elo entre as diversas áreas de conhecimento que compõem o protocolo, podendo atuar desde a seleção do dispositivo de acesso até a avaliação de doses, exames, incompatibilidades, reações adversas e desfechos clínicos.

Avaliar o perfil de utilização de piperacilina/tazobactam neste hospital pôde proporcionar a discussão da necessidade de elaboração, implantação e acompanhamento dos protocolos clínicos sob a perspectiva da atuação do farmacêutico hospitalar. Esta discussão indica que a utilização concomitante de protocolos de utilização de medicamentos e da atuação do farmacêutico na avaliação destes, permite avaliar de forma estruturada desfechos clínicos, desenvolvendo ações de redução da resistência e de promoção do uso racional de medicamentos, bem como uma atuação do ponto de vista farmacoeconômico.

## REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, D.; LEOPOLDO, V.C.; HAAS, V. J. **Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 18(1): 27-33, 2006.
2. ARAUJO, R. C. Farmacoterapia Baseada em Evidências. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Ed. Atheneu, 1ª ed. 2001, p. 165-177.
3. BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P. *et al.* **Review article: Renal support in critical illness.** *Canadian Journal of Anesthesia.* 57(11): 999-1013, 2010.
4. BERTSCHE, T.; MAYER, Y.; STAHL, R. *et al.* **Prevention of Intravenous Drug Incompatibilities in an Intensive Care Unit.** *American Journal of Health-System Pharmacy.* 65(19): 1834-1840, 2008.
5. CURCIO D.; ALÍ A.; DUARTE A. *et al.* **Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an observational study.** *Journal of Chemotherapy.* 21(5): 527-34, 2009.
6. DELATTRE, I. K.; MUSUAMBA, F. T.; VERBEECK, R. K. *et al.* **Empirical models for dosage optimization of four  $\beta$ -lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin.** *Clinical Biochemistry.* 43(6): 589-598, 2010.
7. FISH, D. N.; OHLINGER, M. J. **Antimicrobial Resistance: Factors and Outcomes.** *Critical Care Clinics.* 22(2): 291-311, 2006.
8. GIN, A.; DILAY, L.; KARLOWSKY, J.A. *et al.* **Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination.** *Expert Rev Anti Infect Ther.* 5(3): 365-83, 2007.
9. HINRICHSEN, S. L.; VILELLA, T. A. S.; LIRA, M. C. C. *et al.* **Monitoramento do Uso de Medicamentos Prescritos em uma Unidade de Terapia Intensiva.** *Revista de Enfermagem.* 17(2): 159-64, 2009.
10. KASIAKOU, K. S.; SERMAIDES, J. G.; MICHALOPOULOS, A. *et al.* **Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials.** *The Lancet Infectious Diseases.* 5(9): 581-589, 2005.
11. KIM, A; SUTHERLAND, C. A.; KUTI, J. L. *et al.* **Optimal Dosing of Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Prolonged or Continuous Infusion?** *Pharmacotherapy.* 27(11): 1490-1497, 2007.

12. KOTAPATI, S.; KUTI, J.L.; GEISSLER, E.C. *et al.* **The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion.** *Intensive Crit Care Nurs.* 21(2): 87-93, 2005.
13. LAU, W.K.; MERCER, D.; ITANI, K.M. *et al.* **Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection.** *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 50(11): 3556–3561, 2006.
14. LI, C.; KUTI, J. L.; NIGHTINGALE, C. H. *et al.* **Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 56(2): 388–395, 2005.
15. LIMA, M.E.; ANDRADE D.; HAAS, V.J. **Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 19(3): 342-347, 2007.
16. LISBOA, T.; FARIA, M.; HOHER, J. A. *et al.* **Prevalência de Infecção Nosocomial em Unidades de Terapia Intensiva do Rio Grande do Sul.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 19(4): 414-420, 2007.
17. MEYER, K. **The Role of Immunity and Inflammation in Lung Senescence and Susceptibility to Infection in the Elderly.** *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 31(5): 561-574, 2010.
18. NICOLAU, D. **Pharmacodynamic optimization of  $\beta$ -lactams in the patient care setting.** *Critical Care.* 12(4): 2008. Disponível em: <http://ccforum.com/content/12/S4/S2>.
19. PARFITT, K. **Martindale: the complete drug reference.** 32 ed. London: Pharmaceutical Press, 1999, 2315 p.
20. PEA, F.; VIALE, P.; FURLANUT, M. **Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients: A Review of Pathophysiological Conditions Responsible for Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability.** *Clinical Pharmacokinetics.* 44(10): 1009-1034, 2005.
21. PERINI, E.; ACURCIO, A. F. Farmacoepidemiologia. *In:* GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo: Ed. Atheneu, 1ª ed. 2001, p. 85-107.

22. RAFATI, M.R.; ROUINI, M.R.; MOJTAHEDZADEH, M. *et al.* **Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients.** *Journal of antimicrobial agents.* 28(2): 122-127, 2006.
23. ROBERTS, J.A.; PARATZ, J.; PARATZ, E. *et al.* **Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role.** *International Journal of Antimicrobial Agents.* 30(1): 11-18, 2007.
24. ROBERTS, J.A.; KIRKPATRICK, C.M.; ROBERTS, M.S. *et al.* **First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis.** *Int J Antimicrob Agents.* 35(2): 156-63, 2010.
25. ROSA, M. B.; REIS, A. M. M.; LIMA, C. R. A Farmácia e o Controle das Infecções Hospitalares. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar.** São Paulo, Ed. Atheneu, 1ª ed., 2001, p. 407-427.
26. SAKKA, S. G.; GLAUNER, A. K.; BULITTA, J. B. *et al.* **Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous versus Short-Term Infusion of Imipenem-Cilastatin in Critically Ill Patients in a Randomized, Controlled Trial.** *Antimicrob Agents Chemother.* 51(9): 3304–3310, 2007.
27. SEMLA, T.P.; BEIZER, J.L.; HIGBEL, M.D. **Geriatric dosage handbook.** 15 ed. EUA, Lexi-Comp, 2009, 2063 p.
28. SPINA, S. P. & ENSOM, M.H. **Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients.** *Pharmacotherapy.* 27(3): 389-98, 2007.
29. TRISSEL L.A. **Handbook on Injectable Drugs.** 15 ed. Bethesda: ASHP, 2009, 1700 p.
30. TRISSEL L.A. & MARTINEZ, J.F. **Compatibility of piperacillin sodium plus tazobactam with selected drugs during simulated Y-site injection.** *American Journal of Hospital Pharmacy.* 51(5): 672-678, 1994.
31. VINCENT, J.L; RELLO, J; MARSHALL, J. *et al.* **International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units.** *JAMA,* 302(21): 2323-2329, 2009.
32. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.; NUNES, G. Fármacos e Rim. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 3ª ed., p. 965-972, 2004.

33. ZANON, F.; CAOVILO, J. J.; MICHEL, R. S. *et al.* **Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 20(2): 128-134, 2008.

**CORRESPONDÊNCIA:**

Prof. Dra. Denise Bueno

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos – FAR 02

Faculdade de Farmácia – UFRGS

Av.Ipiranga nº2752, sala 602A

Fone: 33085767 / FAX: 33085437

90610-610 – Porto Alegre/RS – Brasil

**ANEXOS****1. Ficha de dados do paciente**

Código do paciente: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Data de internação: \_\_\_\_\_

Motivo de internação: \_\_\_\_\_

Outras patologias:

\_\_\_\_\_

Tipo de infecção: \_\_\_\_\_

Infusão: ( ) prolongada ( ) intermitente

Via de acesso: \_\_\_\_\_

Dispositivo de acesso: \_\_\_\_\_

Interações farmacêuticas:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dias de tratamento com piperacilina/tazobactam: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Custo total do tratamento: \_\_\_\_\_

Observações:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



### 3. Identificação dos pacientes

1) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

2) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

3) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

4) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

5) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

6) Código do paciente: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Atendimento: \_\_\_\_\_ Q/L: \_\_\_\_\_

#### 4. Normas para publicação Revista Brasileira de Farmácia



ISSN 0370-372X e ISSN 2176-0667

### NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A Revista Brasileira de Farmácia (Brazilian Journal of Pharmacy) é um periódico, da Associação Brasileira de Farmacêuticos, de publicação trimestral, cuja missão é publicar trabalhos originais de autores brasileiros e estrangeiros relativos às Ciências Farmacêuticas e áreas afins.

Antes de enviar seu manuscrito para a Revista Brasileira de Farmácia (RBF) siga os passos abaixo, detalhadamente, para garantir a boa apresentação do trabalho e agilizar o processo editorial. As normas estarão disponíveis sempre nas últimas páginas do último fascículo de cada ano da Revista, e na internet no endereço <http://www.revbrasfarm.org.br> em arquivo intitulado: NORMAS-RBF.pdf.

Revise seu texto cuidadosamente, observando as normas vigentes e o emprego correto da língua portuguesa. A revisão dos trabalhos é de inteira responsabilidade dos próprios autores. O título e o resumo em inglês são obrigatórios, pois através dele é possível consultas nos *index* internacionais. Trabalhos que não possuem títulos em português e inglês, resumo, palavras-chave, abstract e *keywords* não serão submetidos ao processo editorial pelo Comitê Editorial. O Comitê Editorial não aprovará manuscritos incompletos para a continuidade do processo editorial.

### CRITÉRIOS PARA PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Aceita-se para análise manuscritos originais nos idiomas português, espanhol e inglês, nos seguintes formatos:

**(a) Artigo Original:** refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa científica e concluída, segundo a metodologia científica, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

**Introdução:** apresentar o problema de estudo, destacar sua importância e lacunas de conhecimento, com revisão da literatura; incluir objetivos e outros elementos necessários para situar o tema da pesquisa.

**Material e métodos:** incluir de forma objetiva e completa a natureza/tipo do estudo; dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa; população/sujeitos do estudo e seus critérios

de seleção; material; equipamentos; procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados; tratamento estatístico/categorização dos dados; informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa ou pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, para todos os trabalhos envolvendo estudos com humanos ou animais, respectivamente. Uma cópia assinada desse documento (aprovação pelo CEP) deverá ser encaminhada por correio eletrônico.

Todo material vegetal utilizado na pesquisa descrita no trabalho deve ter a indicação do seu local de coleta, o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

**Resultados e discussão:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica, utilizando ilustrações (figuras e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas.

**Conclusões:** apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

**(b) Artigo de Revisão:** destinados à apresentação do progresso em uma área específica das Ciências Farmacêuticas, tem o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente.

É imprescindível que, na referida área, o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter ao Conselho Editorial, por e-mail, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho. O material será analisado pelos editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas da RBF, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores.

O Conselho Editorial da RBF poderá, eventualmente, convidar pesquisadores qualificados para submeter artigo de revisão.

**(c) Relato de caso:** refere-se a descrições de experiências de assistência, ensino, pesquisa e extensão na área das ciências farmacêuticas ou afins, para divulgar aspectos inéditos e originais envolvidos.

**(d) Biografia:** constitui-se na história de vida de pessoa que tenha contribuído com a Farmácia ou áreas afins. Deve conter introdução, desenvolvimento, conclusão e referências; E evidenciar o processo de coleta de dados que permitiu a construção biográfica.

**(e) Assunto Geral:** abordagem de assuntos de interesse geral dos farmacêuticos e profissionais da área de saúde, tais como política científica, programas de graduação e pós-graduação, história da farmácia, divulgação, etc.

Os manuscritos deverão ser escritos preferencialmente na ortografia adotada no Brasil em aplicativos compatíveis com o *Microsoft Word*. O manuscrito deverá ser formatado em A4,

com margens de 2,5 cm, espaçamento de 1,5 cm, na fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com linhas e páginas numeradas a partir do título até as referências e 15 páginas no máximo (não contabilizado as ilustrações).

Deve-se adotar no texto apenas as abreviações padronizadas. A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso.

O recurso de itálico deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores no texto do manuscrito, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

Todos os manuscritos deverão ser submetidos **exclusivamente** através do e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br). Os autores deverão informar a área de concentração (**Apêndice 1**), a categoria do manuscrito (artigo original, artigo de revisão, relato de experiência, biografia, assunto geral ou editorial); apresentar carta de encaminhamento ao editor (**Apêndice 2**) e declaração de originalidade e cessão de direitos autorais (**Apêndice 3**).

É responsabilidade dos autores reconhecerem e informar ao Conselho Editorial a existência de conflitos de interesse que possam exercer qualquer influência em seu manuscrito. Desta forma, as relações financeiras ou de qualquer outra ordem deverão ser comunicadas por cada um dos autores em declarações individuais (**Apêndice 4**).

No processo de submissão, os manuscritos originais deverão ser subdivididos com os seguintes subtítulos na seqüência: Título, Autores, Endereço, Resumo, Palavras-chave, Abstract, *Keywords*, Introdução\*, Material e Métodos\*, Resultados e Discussão\*, Conclusão\*, Agradecimentos\* (Opcional) e Referências\*. Esses itens\* deverão ser digitados em letras maiúsculas, na fonte *Times New Roman*, tamanho 12, centralizado, em negrito e não deverão ser numerados.

O título, com no máximo vinte palavras, deverá ser conciso, informativo e digitado em negrito com letras minúsculas, na fonte *Times New Roman*, tamanho 14, centralizado, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos.

A um espaço abaixo do título, centralizado, separados por vírgula deve-se inserir os nomes completos dos autores, por extenso, com letras minúsculas com exceção da primeira de cada nome. O último autor deverá estar separado dos demais pelo símbolo &. O sobrenome de cada autor deverá ter um índice numérico sobrescrito, que fornecerá informação sobre sua filiação profissional.

Prenome Aaaa Bbbb Sobrenome<sup>1</sup>, José Cc Silva-Santos<sup>2</sup> & Mario Silva-Neto<sup>3</sup>

O parágrafo seguinte deverá conter o endereço institucional de cada autor e o e-mail do autor correspondente, conforme exemplo abaixo:

I. Acadêmico de Farmácia/Pós-Graduando. Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

2. Colaborador/Pesquisador. Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

3. Docente orientador/Pesquisador orientador. Instituição/Universidade, Instituto/Faculdade, Departamento, CEP, Cidade, Estado, País.

**\*CORRESPONDÊNCIA:** Mario Silva-Neto: [silva@abcdf.ufff.br](mailto:silva@abcdf.ufff.br)

\* Preferência para e-mail institucional.

O resumo não deverá exceder 250 palavras, deverá conter informações sucintas sobre o objetivo da pesquisa, os materiais experimentais, os métodos empregados, os resultados e a conclusão.

Os descritores (palavras-chave/*keywords*) são palavras fundamentais para a classificação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitos entre 3 e 6 descritores que não estejam citadas no título. Após a seleção desses descritores, sua existência em português, espanhol e/ou inglês deve ser confirmada pelo(s) autor(es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave deverão ser separadas por ponto e a primeira letra de cada palavra deverá ser maiúscula.

Deverá ser adotado o Sistema Internacional (SI) de medidas.

As equações, fórmulas e estruturas químicas deverão ser editadas utilizando *software* compatível com o editor de texto e centralizadas no texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos.

A revista recomenda que pelo menos oitenta por cento (80%) das referências bibliográficas tenham menos de 10 anos e não ultrapassem o número total de 30 referências.

As ilustrações (tabelas, gráficos, figuras, mapas, gravuras, esquemas e fotos), devem ser apresentadas o mais próximo possível do texto, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto e deverão ser digitadas com espaçamento simples. As fotos deverão evitar a identificação de pessoas ou apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas. As tabelas e quadros devem apresentar um título breve. As figuras devem conter legenda. As tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais e sim linhas intercaladas com sombreamento cinza 5%. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das ilustrações, com os seus respectivos símbolos. Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da mesmas

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (LOPES, 2005); para dois autores (SOUZA & SCAPIM, 2005); três ou mais autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.*

(WAYNER *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer os sobrenomes de todos os autores na ordem que estão publicado. As referências deverão aparecer listadas, em ordem alfabética crescente pelo sobrenome do primeiro autor, em caixa alta e sem espaço entre as referências. A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Devem-se levar em consideração os seguintes exemplos:

### Modelos de Referências

Estes dados foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

#### a) Artigos de periódicos:

A abreviatura do periódico deverá ser utilizada, em itálico, definida no Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>) ou na Base de dados PubMed, da US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), selecionando Journals Database.

Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

AUTOR(ES)\*. **Título do artigo em negrito.** *Título do periódico em itálico*, volume (a indicação do fascículo é entre parênteses): páginas inicial - final do artigo e ano de publicação.

GALATO, D. & ANGELONI, L. **A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos.** *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14 – 18, 2009.

\*OBS. Quando há mais de 3 autores, indicam-se os três primeiros, seguidos da expressão *et al.* (abreviatura do latim *et alii*, outros).

#### b) Livros:

- **Com 1 autor**

AUTOR. **Título.** Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. Número total de páginas.

CASCIATO, D.A. **Manual de oncologia clínica.** São Paulo: Tecmed, 2008. 1136 p.

- **Com 2 autores**

LAKATOS, E.M. & MARCONI, M.A. **Metodologia Científica.** 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

- **Com autoria corporativa**

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final).** Brasília, DF, 2008. 68p.

- **Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):**

AUTOR(es) da obra. Título do capítulo. *In:* \_\_\_\_\_. **Título da obra.** Cidade: Editora, ano de publicação. Paginação da parte referenciada.

RANG, H.P.; DALE M.M.; RITTER, J.M. *et al.* Quimioterapia do câncer. *In:* \_\_\_\_\_. **Farmacologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

- **Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):**

AUTOR(es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In:* AUTOR(ES) da obra (ou editor etc.) **Título da obra.** Cidade: Editora, ano de publicação. Paginação da parte referenciada.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G. & PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In:* SIMÕES, C. M. O. (Org.) *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

- **Citação indireta**

Utiliza-se *apud* (citado por) nas citações que foram transcritas de uma obra de um determinado autor, mas que na verdade pertence a outro autor.

HELPER, C.D. 1987 *Apud* BISSON, M.P. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica.** 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 3-9.

**c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:**

AUTOR. **Título** (inclui subtítulo se houver). Ano. Total de páginas. Tipo (Grau) - Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida, Cidade.

SAMPAIO, T.R. **Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae.** 2008. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia) - Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

**d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):**

AUTOR(es). **Título do trabalho.** *In:* NOME DO EVENTO, nº do evento, ano, cidade de realização do evento. Tipo de publicação gerada pelo evento. Cidade da publicação: Editora ou Instituição responsável pela publicação; ano de edição (nem sempre é o mesmo do evento). Paginação do trabalho ou resumo.

MARCHIORETTO, C.T.; JUNQUEIRA, M.E.R. & ALMEIDA, A.C.P. **Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio.** *In:* REUNIÃO ANUAL DA SBPC, 54, 2002, Goiânia. Anais. Goiânia: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2002. 1 CD-ROM.

**e) Patentes:** Devem ser identificadas conforme modelo abaixo e na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado.

ICHIKAWA, M.; OGURA, M. & LIJIMA, T. 1986. **Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum***. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,118,396*, *apud* Chemical Abstracts 105: 178423q.

**f) Leis, Resoluções e demais documentos**

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 ago. 2009.

**g) Banco/Base de Dados**

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. **Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde**. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

**h) Homepage/Website**

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. 20 August 2009**. 91 p. Disponível em: <[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)>. Acesso 28 ago. 2009.

O apoio das entidades e/ou órgãos financiadores da pesquisa deverá ser citado, obrigatoriamente, nos Agradecimentos.

**Confirmação da submissão:** O autor receberá por e-mail um documento com o número do protocolo, confirmando o recebimento do artigo pela RBF. Caso não receba este e-mail de confirmação dentro de 48 horas, entre em contato com o Conselho Editorial da RBF pelo e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br)

A Revista Brasileira de Farmácia submeterá todos os manuscritos recebidos à análise por dois consultores *ad hoc*, acompanhado de um formulário para a avaliação cega e que terão a autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação, podendo inclusive, rerepresentá-los ao(s) autor(es) com sugestões, para que sejam feitas alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista. Solicita-se aos autores que, na

eventualidade de reapresentação do texto, o façam evidenciando as mudanças através de cores ou marcação de texto. E, apresente uma carta sumarizando as alterações realizadas ou não.

Quando o texto for recusado pelos dois revisores, o manuscrito será devolvido aos autores com uma carta informando que o mesmo recebeu parecer não favorável a publicação na RBF. Quando um dos avaliadores recusa e o outro aceita para publicação, o Conselho Editorial encaminhará o manuscrito para um terceiro revisor. Se este recusar, o manuscrito não será recomendado para publicação; se for aceito, o processo continua até sua publicação final.

Os nomes dos autores e dos avaliadores dos manuscritos permanecerão em sigilo.

Após a aceitação do trabalho para publicação, o autor correspondente deverá assinar o termo de publicação após a diagramação do artigo.

Qualquer tipo de solicitação ou informação quanto ao andamento ou publicação do artigo poderá ser solicitado através do e-mail: [revista@abf.org.br](mailto:revista@abf.org.br) ou pelos telefones: 0 (xx) 21 2233-3672/ 2263-0791, baseado no número do protocolo recebido pelo autor correspondente.

O Conselho Editorial da RBF reserva-se o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

O Conselho Editorial da Revista tem plena autoridade de decisão sobre a publicação de manuscritos, quando os mesmos apresentem os requisitos adotados para a avaliação de seu mérito científico, considerando-se sua originalidade, qualidade, clareza e conhecimento da literatura.

Toda idéia e conclusão apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial da RBF.

## ITENS DE VERIFICAÇÃO PARA SUBMISSÃO

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

1. O manuscrito encontra-se no escopo da Revista Brasileira de Farmácia.
2. A contribuição é original, inédita e não está sendo avaliada por outra revista.
3. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word.
4. O e-mail para envio do manuscrito está disponível.
5. O texto está em espaçamento 1,5 cm; fonte tamanho 12, estilo *Times New Roman*; com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final.
6. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos em Critérios para preparação dos manuscritos.
7. Todos os apêndices estão preenchidos.
8. Ao submeter um manuscrito, os autores aceitam que o *copyright* de seu artigo seja transferido para a Revista Brasileira de Farmácia, se e quando o artigo for aceito para publicação. Artigos e ilustrações aceitos tornam-se propriedade da **Revista Brasileira de Farmácia**.

### APÊNDICE 1 – Áreas temáticas.

Alimentos	Farmacotécnica
Análises Clínicas	Farmacoterapia
Assistência Farmacêutica	Farmacovigilância
Atenção Farmacêutica	Fitoquímica
Bioética	Fitoterápicos
Bio- e Nanotecnologia	Gestão Farmacêutica
Controle de Qualidade	Hematologia
Cosméticos	História das Ciências Farmacêuticas
Deontologia e Legislação Farmacêutica	Homeopatia
Doenças Negligenciadas	Indústria Farmacêutica
Educação Farmacêutica	Informação sobre Medicamentos
Epidemiologia	Nutrição Parenteral e Enteral
Ética em Pesquisa	Pesquisa Clínica
Farmácia Clínica	Política de Saúde e de Medicamentos
Farmácia Comunitária	Química de Produtos Naturais
Farmácia Hospitalar	Quimioterapia
Farmácia Magistral	Saúde Coletiva
Farmacocinética	Síntese de Fármacos
Farmacoeconomia	Tecnologia Farmacêutica
Farmacoepidemiologia	Toxicologia
Farmacognosia	Vigilância Sanitária
Farmacologia Básica e Clínica	Outras (especificar)

**APÊNDICE 2 – MODELO DE CARTA DE RESPONSABILIDADE PELO  
MANUSCRITO A SER SUBMETIDO PARA A PUBLICAÇÃO NA  
REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA**

Sr. Editor,

Declaramos que o manuscrito intitulado “...” de nossa autoria é um trabalho original, sendo que nem sua versão integral ou parcial, nem outro trabalho de nossa autoria com conteúdo similar foi publicado ou está sendo submetido para publicação em outro periódico impresso ou eletrônico.

Declaramos que o presente manuscrito enquadra-se na categoria:

( ) artigo original; ( ) artigo de revisão; ( ) relato de caso; ( ) biografia;  
( ) assunto geral; ( ) editorial

Área de concentração (Apêndice 1): \_\_\_\_\_

Sugestão de possíveis revisores para este manuscrito:

1. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Sugestão de não revisores para este manuscrito:

1. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Declaramos ainda que estamos à disposição da Revista Brasileira de Farmácia para prestar qualquer esclarecimento ao Corpo Editorial.

....., ..... de ..... de 20...  
(Local) (dia) (mês) (ano)

Autores:

\_\_\_\_\_  
Nome do autor digitado ou em letra de forma.

\_\_\_\_\_  
Assinatura\*

\_\_\_\_\_  
E-mails

\_\_\_\_\_  
Demais autores deverão atender a este formato\*.

\_\_\_\_\_  
E-mails

\*As assinaturas deverão ser “escaneadas” ou enviadas por FAX.

**APÊNDICE 3 - DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE E CESSÃO DE  
DIREITOS AUTORAIS**

Declaro que o presente manuscrito é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro, ainda, que uma vez publicado na Revista Brasileira de Farmácia, editada pela Associação Brasileira de Farmacêuticos, o mesmo jamais será submetido por mim ou por qualquer um dos demais co-autores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu nome e em nome dos demais co-autores, porventura existentes, cedo os direitos autorais do referido artigo à Associação Brasileira de Farmacêuticos e declaro estar ciente de que a não observância deste compromisso submeterá o infrator a sanções e penas previstas na Lei de Proteção de Direitos Autorais (Nº 9610, de 19/02/98) (**Anexo**).

....., ..... de ..... de 20...

(Local) (dia) (mês) (ano)

Autores:

---

Nome do autor digitado ou em letra de forma.

Assinatura\*

---

Demais autores deverão atender a este formato.

\*As assinaturas deverão ser “escaneadas” ou enviadas por FAX.

#### APÊNDICE 4 - MODELO DE DOCUMENTO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Ao Conselho Editorial da Revista Brasileira de Farmácia:

Eu, (nome por extenso), autor do manuscrito intitulado (título), declaro que nos últimos 5 anos e para o futuro próximo que ( ) possuo ou ( ) não possuo conflito de interesse de ordem:

- ( ) pessoal,
- ( ) comercial,
- ( ) acadêmico,
- ( ) político,
- ( ) financeiro.

Declaro também que todo apoio financeiro e material recebido para o desenvolvimento da pesquisa ou trabalho que resultou na elaboração do presente manuscrito estão claramente informados no texto.

As relações financeiras ou de qualquer outro tipo que possam levar a um conflito de interesse estão completamente manifestadas abaixo ou em documento anexo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

....., ..... de ..... de 20...

(Local) (dia) (mês) (ano)

Autores:

\_\_\_\_\_  
Nome do autor digitado ou em letra de forma.

\_\_\_\_\_  
Assinatura\*

Demais autores deverão atender a este formato.

\*As assinaturas deverão ser “escaneadas” ou enviadas por FAX.

**ANEXO****LEI Nº 9.610, DE 19 DE FEVEREIRO DE 1998.**

BRASIL. Lei 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Disponível em <<http://www.planalto.gov.br/ccivil/leis/19610.htm>>