

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO  
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

Mônica da Silva Ramos

**ANÁLISE DE RECOMENDAÇÕES DE AJUSTE DE DOSE DE  
ANTIMICROBIANOS DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL**

Florianópolis  
2021

Mônica da Silva Ramos

**ANÁLISE DE RECOMENDAÇÕES DE AJUSTE DE DOSE DE  
ANTIMICROBIANOS DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Residência Integrada Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Saúde com Ênfase em Urgência e Emergência.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Flávia Martinello  
Coorientador: Fernando Garcia Guanabara

Florianópolis  
2021

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração enteral (n= 29). ..... 17

**Figura 2:** Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração parenteral (n= 14)..... 18

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Categorias de recomendação de ajuste de dose na doença renal crônica, para 77 antimicrobianos de acordo com as 3 fontes de informação..... 14

**Tabela 2:** Concordância de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração (n= 43). ..... 16

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATCC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
BJN	<i>Brazilian Journal of Nephrology</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CICr	<i>Clearence de creatinina</i>
DRC	Doença Renal Crônica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
HU	Hospital Universitário
K	Coefficiente Fleiss Kappa
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
RIMS	Residência Integrada Multiprofissional em Saúde
TCR	Trabalho de Conclusão da Residência
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TSR	Terapia de Substituição Renal
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ARTIGO ORIGINAL – BRASILIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY</b> .....	<b>8</b>
A) PÁGINA DE TÍTULO .....	8
B.1) RESUMO E DESCRITORES .....	9
B.2) ABSTRACT AND KEYWORDS .....	10
C) CORPO DO TEXTO .....	11
INTRODUÇÃO .....	11
MÉTODO .....	12
RESULTADOS .....	13
DISCUSSÃO .....	19
CONCLUSÃO .....	20
D) REFERÊNCIAS .....	22
<b>2. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>25</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>26</b>

## APRESENTAÇÃO

A Residência Integrada Multiprofissional em Saúde (RIMS) é uma modalidade de pós-graduação *lato sensu* caracterizada por ensino em serviço com formação prática e teórica. Trata-se de um regime de dedicação exclusiva, com carga horária de 60 horas semanais e atividades desenvolvidas no Hospital Polydoro Ernani de São Thiago (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). O programa de residência integrada multiprofissional da UFSC teve início em 2010 e é dividido em três diferentes ênfases: Atenção em Alta Complexidade, Atenção em Saúde da Mulher e da Criança e Atenção em Urgência e Emergência. As profissões contempladas no programa são enfermagem, farmácia, fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição, odontologia, psicologia e serviço social.

A autora do presente estudo, farmacêutica, integra o grupo de residentes da RIMS/UFSC, com ênfase na Unidade de Urgência e Emergência da instituição. Durante o programa realizou estágios internos em setores de farmácia hospitalar, laboratório de análises clínicas, unidades de internação, além de estágio na rede de atenção primária e secundária em saúde do município de Florianópolis.

Este Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) apresentará a comparação de recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos conforme a função renal em três bases de dados. A coleta de dados foi realizada em outubro de 2020. Posteriormente foi realizada a compilação, validação e análise dos dados obtidos. O TCR será apresentado no formato de artigo científico, tendo como finalidade submetê-lo ao ***Brazilian Journal of Nephrology*** (BJN). Sendo assim seguirá as instruções de formatação indicadas pela revista (ANEXO A).

## 1. ARTIGO ORIGINAL – BRASILIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY

### a) Página de título

**Modalidade do manuscrito:** Artigo Original

**Título**

Análise de recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal

Analysis of antimicrobial dose adjustment recommendations according to renal function

Mônica da Silva Ramos<sup>1</sup>; Fernando Garcia Guanabara<sup>1</sup>; Flávia Martinello<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - EBSEH, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

**Autor de correspondência:** Mônica da Silva Ramos, monica-sramos@hotmail.com

**Título, ano e a instituição onde foi apresentado, para manuscritos baseados em uma tese acadêmica:** Análise de recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com a função renal, 2021, Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - EBSEH, Universidade Federal de Santa Catarina.

### **b.1) Resumo**

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) é definida como alteração funcional e/ou estrutural do rim e caracterizada por evolução lenta, progressiva e irreversível. Alterações na farmacocinética de antimicrobianos podem ser observadas devido à insuficiência renal, as quais podem ocasionar acúmulo desses medicamentos, levando a reações adversas se posologias não forem ajustadas. Frente a diversidade de informações, o objetivo deste estudo foi comparar as recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal, em diferentes bases de dados.

**Método:** Foram selecionados 77 antimicrobianos e três bases de dados, Medscape®, Micromedex® e UpToDate®. A concordância entre as bases de dados e entre as recomendações para o uso dos antimicrobianos, categorizados segundo a ATCC, foi analisada pelo coeficiente Fleiss Kappa.

**Resultados:** Recomendações numéricas, as quais consideram o clearance de creatinina e/ou a taxa de filtração glomerular estimada, foram encontradas para a maior parte dos antimicrobianos e nenhum medicamento teve seu uso contraindicado na DRC. A base de dados Medscape® apresentou o maior número de ausência de recomendação, para 33,7% dos antimicrobianos, seguida de 11,6% no Micromedex® e 1,2% no UpToDate®. O ajuste de dose foi considerado desnecessário para 39,5% dos antimicrobianos analisados no UpToDate®, 20,9% no Micromedex® e 11,6% no Medscape®. O coeficiente Kappa indicou concordância moderada entre a categorização de recomendações e entre as bases de dados.

**Discussão:** As discrepâncias observadas dificultam a decisão sobre qual base de dados é mais confiável e demonstram a necessidade de uniformização das recomendações, para que o ajuste de dose seja confiável e de fácil aplicação.

**Descritores:** Ajuste de dose. Antimicrobianos. Doença Renal Crônica. Informações de medicamentos.

## **b.2) Abstract**

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) is defined as a functional and/or structural alteration of the kidney and it is characterized by slow, progressive, and irreversible evolution. Changes in the pharmacokinetics of antimicrobials can be observed due to renal failure, which may cause accumulation of these drugs, leading to adverse reactions if dosages are not adjusted. Because of the diversity of information, this study aimed to compare the recommendations for dose adjustment of antimicrobials, according to renal function, in different databases.

**Method:** It was selected 77 antimicrobials and three databases Medscape®, Micromedex®, and UpToDate®. The agreement among the databases and between the recommendations for the use of antimicrobials, categorized according to the ATCC, was analyzed using the Fleiss Kappa coefficient.

**Results:** Numerical recommendations, which consider the creatinine clearance and/or glomerular filtration rate estimate, were observed for most antimicrobials, and no drug was contraindicated in CKD. The Medscape® database presented the highest number of the absence of recommendation, for 33.7% of antimicrobials, followed by 11.6% in Micromedex® and 1.2% in UpToDate®. Dose adjustment was considered unnecessary for 39.5% of the antimicrobials analyzed in UpToDate®, 20.9% in Micromedex®, and 11.6% in Medscape®. The Fleiss Kappa coefficient indicated moderate agreement between the categorization of recommendations and among the databases.

**Discussion:** The observed differences in information contribute to the difficulty in deciding which database is more reliable and demonstrate the need to standardize the recommendations for having a practical and reliable dose adjustment.

**Keywords:** Dose adjustment. Antimicrobial. Chronic Kidney Disease. Drug information.

## **c) Corpo do texto**

### **Introdução**

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma alteração funcional e/ou estrutural do rim e é caracterizada por evolução lenta, progressiva e irreversível. Pode ser classificada em cinco estágios de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), variando entre I a V, e em três estágios conforme a albuminúria, como normal, moderada ou severa<sup>1</sup>. A identificação precoce da doença é necessária para prevenir sua progressão e reduzir o risco de morbidade e mortalidade<sup>2</sup>.

Estima-se que a prevalência mundial de DRC está em torno de 8-16%<sup>2,3</sup>. No Brasil, são escassos os dados da prevalência da doença, porém estima-se o diagnóstico em 1,5% da população<sup>4</sup>.

Doenças cardiovasculares e infecções são as principais causas de hospitalização e morte em indivíduos com DRC. Além disso, em nível ambulatorial, as infecções são responsáveis por elevado número de prescrição de antimicrobianos<sup>3,5</sup>.

Alterações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação renal de antimicrobianos podem ser observadas devido à insuficiência renal. Essas alterações podem ocasionar acúmulo desses medicamentos, levando a reações adversas se doses não forem ajustadas<sup>5-7</sup>. O conhecimento das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas auxiliam a tomada de decisão de ajuste de dose e frequência de administração dos antimicrobianos<sup>6</sup>.

Além disso, o uso de antimicrobianos está associado com indução de nefrotoxicidade, por meio de diferentes mecanismos de ação, como necrose tubular aguda, nefrose osmótica e nefropatia cristalina ou danos em células intersticiais, podendo causar nefrite intersticial aguda<sup>8</sup>.

Com a evolução da DRC, a terapia de substituição renal (TSR) pode fazer parte do tratamento, levando em consideração suas vantagens e desvantagens<sup>1</sup>. Nessa etapa do tratamento são recomendados cuidados adicionais para o ajuste de dose de medicamentos, pois a variação da depuração ocasionada pela diminuição da função renal em decorrência da doença, associada a períodos de aumento da depuração,

seguidos por períodos de pouca ou nenhuma depuração entre as sessões de TSR podem afetar a farmacocinética medicamentosa<sup>6</sup>.

Problemas relacionados a prescrição e ajuste de dose de medicamentos para indivíduos com DRC são encontrados com frequência<sup>9,10</sup>, e têm como fatores de risco o estágio terminal da doença, comorbidades e número de medicamentos prescritos<sup>10</sup>. A padronização de processos farmacêuticos é aliada à segurança do paciente, diminuindo os erros com medicamentos<sup>11</sup> e conseqüentemente, o acesso a fontes de informação claras e confiáveis é necessário para uma conduta adequada de ajuste de dose<sup>7</sup>.

O desenvolvimento de um protocolo de ajuste de dose de antimicrobianos para pacientes com DRC requer extensa revisão bibliográfica de cada medicamento. Frente a diversidade de informações, o objetivo deste estudo foi comparar as recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal, em diferentes bases de dados.

### **Método**

A fim de analisar as recomendações de ajuste de dose conforme a função renal, foram selecionados 77 antimicrobianos de uso sistêmico padronizados em um Hospital Universitário no sul do Brasil. Os medicamentos foram caracterizados conforme a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC), disponibilizada pela Organização Mundial da Saúde<sup>12</sup>. Não foram incluídos imunoglobulinas, imunobiológicos, soros imunes, descritos como anti-infecciosos na ATCC, e antimicrobianos de administração tópica ou ocular. As recomendações de ajuste de dose foram extraídas de três principais bases de dados online, Medscape®, Micromedex® e UpToDate®. A coleta de dados foi realizada em outubro de 2020.

As recomendações foram analisadas utilizando a categorização de Vidal *et al.*<sup>13</sup> adaptada por Khanal *et al.*<sup>14</sup>, com tradução livre. Sendo seis categorias diferentes, entre elas:

1- Contraindicado (CI): inclui antimicrobianos que não devem ser utilizados na presença de insuficiência renal. Não foram considerados nesta categoria antimicrobianos cujo valor qualquer de ClCr/ TFGe recomende sua contraindicação.

2- Ausência de informação (M): inclui antimicrobianos não encontrados na base de dados.

3- Recomendação numérica (N): inclui antimicrobianos com recomendações de ajuste de dose baseado no valor do *clearance* de creatina (ClCr) e/ou TFG<sub>e</sub>. Exemplo: ajuste de dose quando ClCr < 30 mL/min.

4- Recomendação não numérica (NN): inclui antimicrobianos com recomendações de ajuste de dose não baseado no valor de ClCr/TFG<sub>e</sub>. Exemplo: ajuste de dose se insuficiência renal severa.

5- Ausência de recomendação (X): inclui antimicrobianos encontrados na base de dados, porém sem recomendação de ajuste de dose.

6- Ajuste não necessário (Y): inclui antimicrobianos com recomendação de uso da dose usual, sem a necessidade de ajuste.

O coeficiente Fleiss Kappa (K)<sup>15</sup> foi utilizado para avaliar a concordância geral entre as recomendações categorizadas e bases de dados, variando entre concordância pobre (< 0,20), falha (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), boa (0,61-0,80) e muito boa (0,81-1,00)<sup>16</sup>.

Além da categorização, as recomendações foram comparadas para analisar se o desfecho de ajuste de dose é o mesmo entre as fontes de informação. Recomendações de ajuste em casos de terapia renal substitutiva, unidades de medidas e fórmulas para calcular a taxa de filtração glomerular foram analisadas de forma individual.

## **Resultados**

Entre os 77 antimicrobianos pesquisados, nove estão presentes tanto em formas farmacêuticas para administração enteral quanto parenteral, totalizando a amostragem em 86. Em relação a via de administração, 54,7% (n=47) dos antimicrobianos eram de via enteral e 45,3% (n=39) parenteral.

Como apresentado na Tabela 1, as fontes de informação forneceram recomendações numéricas para a maior parte dos medicamentos analisados, sendo para 59,3% (n=51) no Micromedex®, 50,0% (n=43) no UpToDate® e 48,8% (n=42) no Medscape® e nenhum medicamento teve o uso contraindicado. A base de informação Medscape® apresentou o maior número de ausência de recomendação, para 33,7%

(n=29), seguida pelo Micromedex® para 11,6% (n=10), e UpToDate® para 1,2% (n=1). O ajuste de dose foi considerado desnecessário para 39,5% (n=34) dos antimicrobianos analisados no UpToDate®, 20,9% (n=18) no Micromedex® e 11,6% (n=10) no Medscape®.

**Tabela 1:** Categorias de recomendação de ajuste de dose na doença renal crônica, para 86 antimicrobianos de acordo com as 3 fontes de informação.

Categoria	Medscape®		Micromedex®		UpToDate®	
	n	%	n	%	n	%
Contraindicado (CI)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausência de informação (M)	3	3,5	2	2,3	2	2,3
Recomendação numérica (N)	42	48,8	51	59,3	43	50,0
Recomendação não numérica (NN)	2	2,3	5	5,8	6	7,0
Ausência de recomendação (X)	29	33,7	10	11,6	1	1,2
Ajuste não necessário (Y)	10	11,6	18	20,9	34	39,5
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>

Legenda: n – número de antimicrobianos.

Na categoria M, dois antimicrobianos não foram encontrados em nenhuma das fontes de informação, cefalotina sódica e a associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, e um antimicrobiano, norfloxacino, não foi encontrado na base de informações Medscape®.

Entre as recomendações analisadas, 50% (n=43) dos medicamentos apresentaram a mesma classificação categórica nas 3 (três) fontes de informação, havendo concordância para 81,4% (n=35) dos medicamentos na categoria N, 14,0% (n=6) na Y e 4,7% (n=2) na X (Tabela 2). Destes, 41,9% (n=18) são antimicrobianos de via enteral e 58,1% (n=25) de via parenteral.

Em relação aos antimicrobianos com recomendações divergentes, 18,6% (n=8) possuem recomendações diferentes nas 3 (três) fontes de informação. 37,2% (n=16) dos medicamentos apresentaram diferença na base Medscape®, 30,2% (n=13) na base UpToDate® e 14,0% (n=6) na base Micromedex®. As figuras 1 e 2 apresentam a discrepância entre as recomendações nas diferentes categorias de ajuste de dose, de acordo com a classificação ATCC e a via de administração.

Além da divergência entre a categorização das recomendações, foram encontradas variações entre as informações na mesma categoria entre as bases de dados para 46,5% (n=20) dos antimicrobianos. Por exemplo, o antimicrobiano sulfametoxazol +

trimetoprima foi classificado na categoria N nas 3 (três) bases de dados, porém quando o ClCr é menor que 15 mL/min na base Medscape® a recomendação é não utilizar, no Micromedex® é evitar o uso e no UpToDate® é reduzir a dose para 25-50% do usual e monitorar.

Entre os nove medicamentos padronizados tanto na via enteral quanto na parenteral, 100,0% (n=9) foram categorizados da mesma maneira na base de dados Micromedex® e 88,9% (n=8) em ambas as bases de dados, Medscape® e UpToDate®. O antimicrobiano amoxicilina+clavulanato de potássio foi classificado de forma divergente na base Medscape®, sendo via enteral na categoria NN e parenteral na X e na base UpToDate®, via enteral na categoria Y e parenteral na NN.

O coeficiente Fleiss Kappa (K) foi 0,428 ( $p < 0,0005$ ; IC 95%, 0,350 – 0,506), indicando uma concordância moderada na categorização das recomendações de ajuste de dose geral entre as bases de dados. De acordo com a via de administração dos antimicrobianos, o K de 0,397 ( $p < 0,0005$ ; IC 95%, 0,298 – 0,496) para a via enteral indica uma concordância falha e de 0,423 ( $p < 0,0005$ ; IC 95%, 0,294 – 0,551) para a via parenteral uma concordância moderada.

Informações sobre ajuste de dose em terapia de substituição renal foram encontradas para 73,3% (n=63) dos antimicrobianos na base UpToDate®, sendo 46,0% (n=29) via enteral e 54,0% (n=34) via parenteral; 52,3% (n=45) na base Micromedex®, 44,4% (n=20) via enteral e 55,6% (n=25) parenteral; e 27,9% (n=24) na base Medscape®, 45,8% (n=11) via enteral e 54,2% (n=13) parenteral.

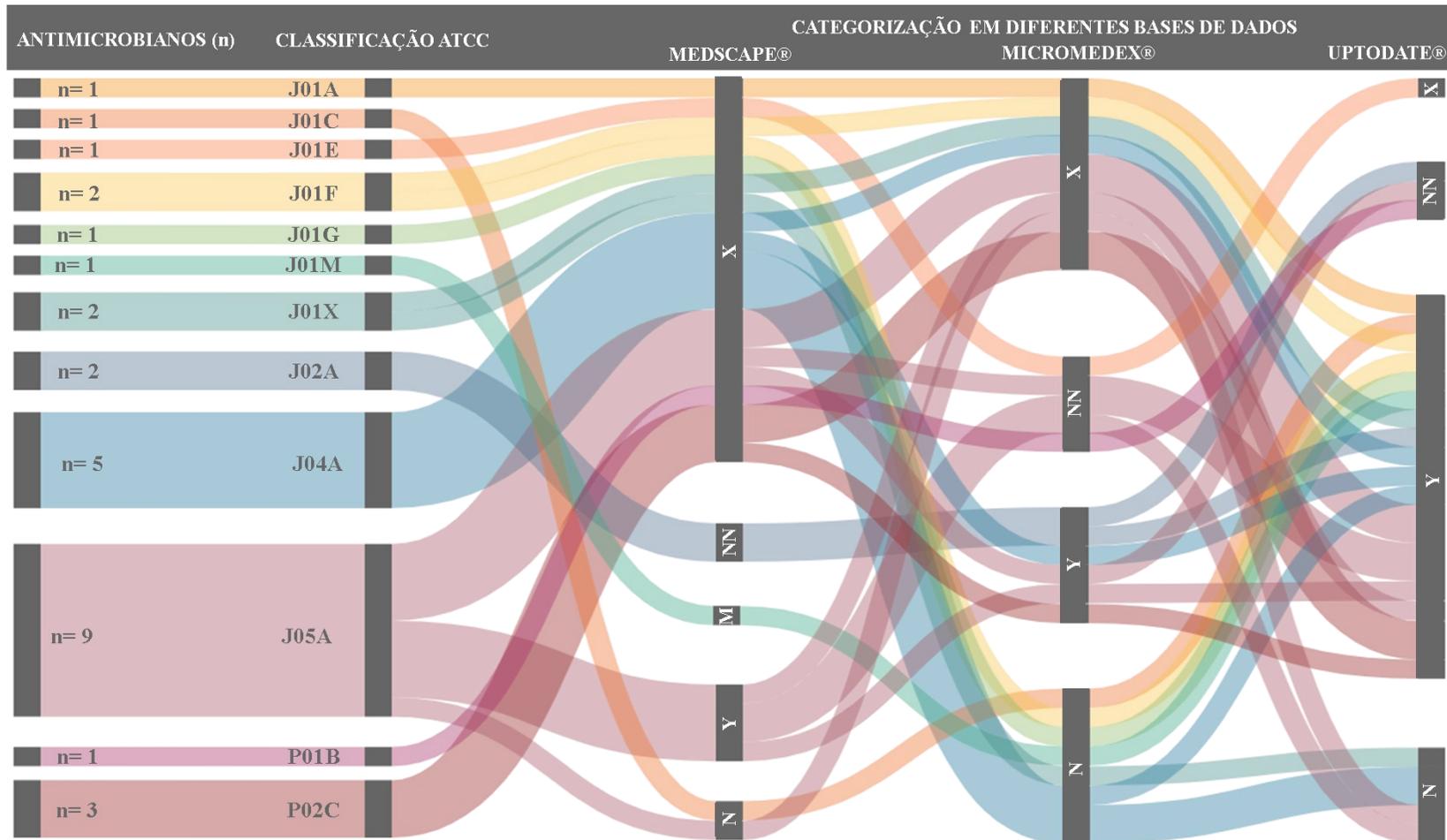
A unidade de medida utilizada para expressar o valor do ClCr e/ou da TFGe mais encontrada foi mL/min, para 53,5% (n=46) dos antimicrobianos no Micromedex®, 44,2% (n=38) no Medscape® e 40,7% (n=35) no UpToDate®, seguido por mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no Medscape® e UpToDate®, para 7,0% (n=6) dos antimicrobianos e Micromedex® para 5,8% (n=5). Apenas 1 (um) antimicrobiano, benzilpenicilina potássica, apresentou na base UpToDate® duas recomendações de ajuste com unidades de medida diferentes, mL/min e mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. A fórmula para cálculo da taxa de filtração glomerular foi recomendada apenas no UpToDate®, para 3 (três) medicamentos: cefepima, cefotaxima e ceftazidima.

**Tabela 2:** Concordância de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração (n= 43).

Classificação ATCC	ENTERAL										PARENTERAL															
	CI		M		N		NN		X		Y		CI		M		N		NN		X		Y			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
J01A - Tetraciclínas																								1	2,3	
J01C - Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas					1	2,3											4	9,3								
J01D - Outros antibacterianos beta-lactâmicos					2	4,7							1	2,3	7	16,3										
J01E - Sulfonamidas e trimetoprima					1	2,3									1	2,3										
J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas					1	2,3																				
J01G – Antibacterianos Aminoglicosídeos																	2	4,7								
J01M – Antibacterianos Quinolonas					2	4,7											2	4,7								
J01X - Outros antibacterianos											1	2,3					1	2,3					1	2,3		
J02A - Antimicóticos para uso sistêmico					1	2,3					1	2,3					1	2,3								
J04A – Medicamentos para o tratamento da tuberculose				1	2,3												1	2,3								
J05A - Antivirais de ação direta					5	11,6					2	4,7					3	7,0								
P01B - Antimaláricos																										
P02C- Agentes antinematódeos																										
<b>Total por categoria</b>	0		1		13		0		0		4		0		1		22		0		0		2			
<b>Total por via</b>						18												25								
<b>Total</b>																										43

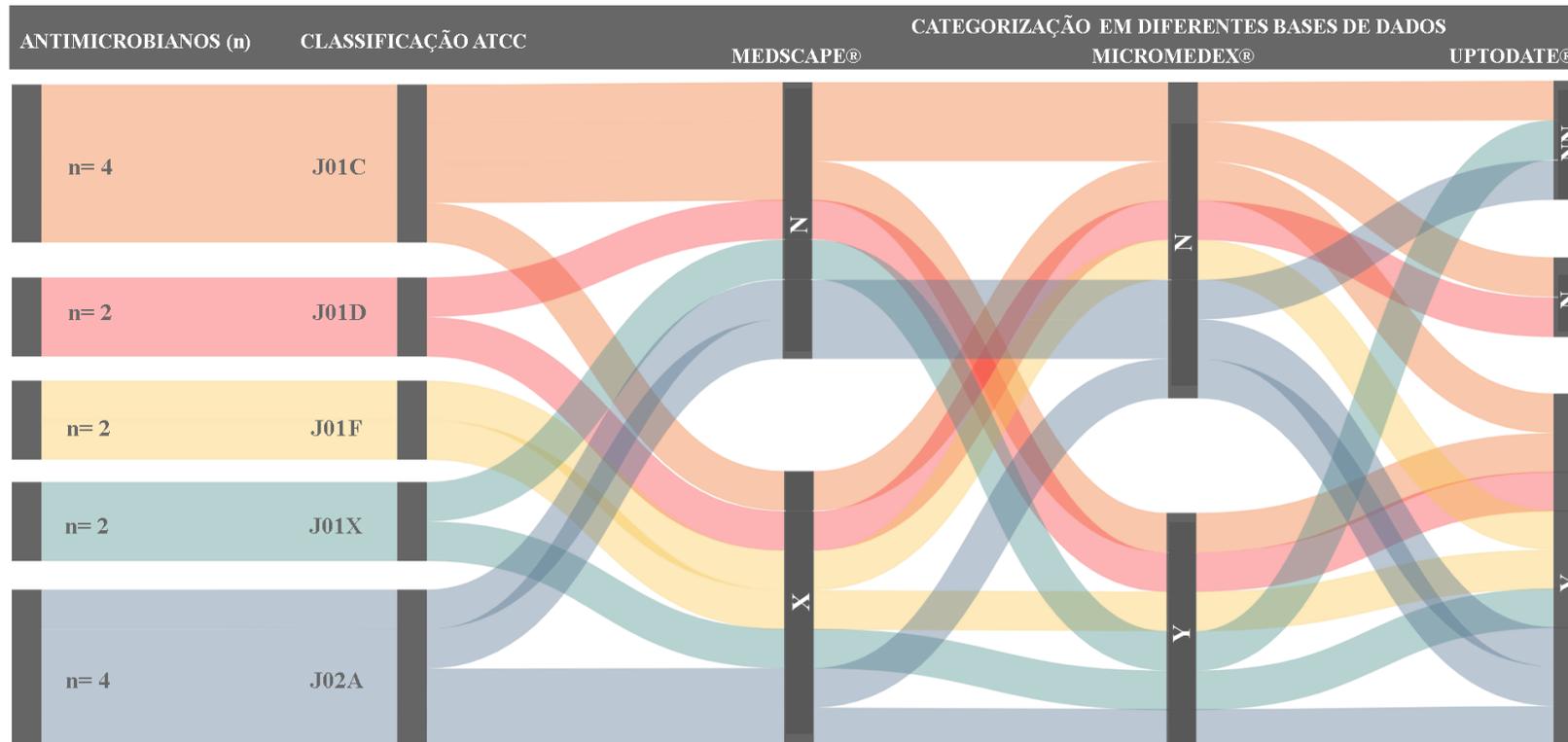
**Legenda:** ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; CI – contraindicado; M – ausência de informação; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

**Figura 1:** Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração enteral (n= 29)



**Legenda:** ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; J01A – Tetraciclina; J01C – Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas; J01E – Sulfonamidas e trimetoprima; J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas; J01G – Antibacteriano Aminoglicosídeos; J01M – Antibacterianos Quinolonas; J01X – Outros Antibacterianos; J02A – Antimicóticos para uso sistêmico; J04A – Medicamentos para o tratamento da tuberculose; J05A – Antivirais de ação direta; M – ausência de informação; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; P01B – Antimaláricos; P02C – Agentes antinematódeos; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

**Figura 2:** Discrepâncias de informação, entre as bases de dados Medscape®, Micromedex® e UpToDate®, nas diferentes categorias de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos da ATCC, de acordo com a via de administração parenteral (n= 14)



**Legenda:** ATCC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; J01C – Antibacterianos beta-lactâmicos, Penicilinas; J01D – Outros antibacterianos beta-lactâmicos; J01F – Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas; J01X – Outros Antibacterianos; J02A – Antimicóticos para uso sistêmico; n – número de antimicrobianos; N – recomendação numérica; NN – recomendação não numérica; X – ausência de recomendação; Y – ajuste não necessário.

## Discussão

Corroborando a literatura<sup>8,14</sup>, a recomendação numérica foi observada como a principal forma de recomendação de ajuste de dose de antimicrobianos na DRC entre as bases de dados avaliadas, e a base Medscape® a que mais apresenta ausência de recomendações. Diferentemente de outras classes terapêuticas<sup>8,13,14</sup>, não foi verificada contraindicação de uso na DRC para os antimicrobianos pesquisados. Contudo, os ajustes recomendados permitem alteração no esquema posológico contribuindo para a utilização segura de antimicrobianos e efetividade do tratamento, diminuindo os riscos com reações adversas<sup>6</sup>.

A concordância entre as recomendações encontradas no estudo foi classificada como moderada. Algumas pesquisas apresentaram concordâncias inferiores, porém com amostras que incluem outras classes terapêuticas e quantidade diferente de bases de dados analisadas<sup>8,14</sup>. As informações contraditórias observadas, também relatadas em outras pesquisas<sup>8,13,14</sup>, contribuem com a dificuldade em decidir qual base de dados é mais confiável. Recomendações divergentes podem resultar em falha terapêutica e/ou desenvolvimento de resistência bacteriana se a concentração plasmática estiver abaixo do ideal<sup>17</sup>. Por exemplo, as recomendações para a Polimixina B variam entre ajuste de dose não necessário no Micromedex® até redução de 85% da dose usual, conforme o ClCr, no Medscape®.

As bases de dados Micromedex® e UpToDate® apresentaram maior número de recomendações, principalmente de acordo com o ClCr ou TFG<sub>e</sub>, porém é necessário investimento financeiro para acesso às informações. No UpToDate® são apresentadas informações quanto as referências extraídas de bula do fabricante do medicamento ou opinião de especialista, auxiliando na tomada de decisão para a prática clínica. Em contrapartida, o acesso às informações do Medscape® é gratuito, mas apresenta limitações no número de informações, com grande quantidade de informações ausentes<sup>8</sup>. Nesse contexto, o acesso apenas a uma base de dados pode influenciar a conduta do profissional e o resultado em saúde.

Em relação à situação de TSR, o UpToDate® é a base de dados que apresenta maior número de recomendações. No entanto, a variedade de TSR e a heterogeneidade

dos indivíduos com DRC dificultam a decisão de ajuste de dose específica durante o tratamento<sup>17</sup>. A inserção do profissional farmacêutico na avaliação e indicação do ajuste de dose em TSR está associada a diminuição do tempo de permanência em unidades de terapia intensiva e diminuição de reações adversas a medicamentos<sup>18,19</sup>.

O CrCl foi a estimativa mais utilizada entre as 3 (três) fontes de informação<sup>14</sup>, seguida pela TFGe. Contudo, o CrCl é um exame que exige a coleta urinária por um período de tempo cronometrado. Os valores de referência dessa medida foram estabelecidos para coletas de 24 horas, o que constitui uma importante limitação para uso desse parâmetro. A *National Kidney Foundation* (NKF) recomenda a utilização das fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) para estimativa da TFG e a utilização da fórmula de Cockcroft-Gault para o ajuste renal de medicamentos<sup>20</sup>. Foram encontradas discrepâncias nos valores de corte da CrCl e TFGe utilizados para estabelecer os ajustes, dificultando a tomada de decisão para a aplicação clínica<sup>8</sup>.

Corroborando o estudo de Fahimi e colaboradores<sup>21</sup>, observamos a necessidade de uniformização das recomendações, para que o ajuste de dose de antimicrobianos, de acordo com a função renal seja prático e confiável, melhorando o tempo e padrão das pesquisas quanto ao ajuste de dose<sup>8</sup>. Outros parâmetros como a clínica do paciente, farmacocinética e farmacodinâmica específicos dos medicamentos devem ser analisados na prescrição do tratamento<sup>14</sup>.

A análise das prescrições medicamentosas em pacientes com DRC hospitalizados contribui para o ajuste de dose adequado<sup>22</sup>. Investimentos em equipes multiprofissionais, que incluem farmacêuticos clínicos, atualização periódica e desenvolvimento de protocolos e ferramentas são necessários para o tratamento seguro e racional dos pacientes com DRC<sup>8,23</sup>.

### **Conclusão**

As recomendações de ajuste de dose de antimicrobianos apresentaram divergências na comparação realizada nas três bases de dados analisadas. A ausência de recomendações foi frequente, ao mesmo tempo em que recomendações específicas foram citadas por outras bases para os mesmos medicamentos. O desenvolvimento de

ferramentas internas para ajuste de dose de antimicrobianos conforme a função renal, com utilização de outras fontes de informação podem contribuir com a tomada de decisão da equipe assistencial.

A amostra de antimicrobianos selecionada por meio da padronização da instituição e a escolha de apenas três bases de dados para a realização do estudo podem ser fatores limitantes desta pesquisa. A categorização ~~para~~das recomendações ~~específicas~~de acordo com o estágio da DRC, como o ClCr ~~aumentado~~ ou com as modalidades de TSR, poderiam ~~facilitar~~contribuir para a tomada de decisão.

#### d) Referências

1. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2020;150(3).
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9888):260–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
3. Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2019;23(4):437–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-1641-8>
4. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Coletiva*. 2017;25(3):379–88.
5. Aloy B, Launay-Vacher V, Bleibtreu A, Bortolotti P, Faure E, Filali A, et al. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020;50(4):323–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.06.010>
6. Eyler RF, Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1080–90.
7. Pereira AFS, Das Neves MC, Camargo AMS, Montandon DS. Evidências Da Posologia De Antimicrobianos Para Pacientes Adultos Com Disfunção Renal: Elaboração De Um Protocolo. *RAHIS- Rev Adm Hosp e Inovação em Saúde*. 2019;15(3):101–12.
8. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AMM, Martins MAP. Drug-induced nephrotoxicity and dose adjustment recommendations: Agreement among four drug information sources. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(9):11227–40.
9. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0155-9>

10. Dörks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):853–62.
11. Introdu E. HOSPITALAR Denardi PAM<sup>1</sup> , Santos JRM<sup>2</sup> , Shiraishi MB<sup>3</sup> , Cruz VMFR . Universidade do Vale do Paraíba – Avenida Shishima Rifumi , 2911 – Urbanova São José Dos Campos / SP. 2008;1–6.
12. ATC/ DDD Index Ciclopirox. 2021;2021. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=D01AE14](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D01AE14)
13. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *Br Med J.* 2005;331(7511):263–6.
14. Khanal A, Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: How consistent are drug information sources? *Intern Med J.* 2014;44(1):77–85.
15. Fleiss JL. Nominal Scale Among Many Rater. *Psychol Bull.* 1971;76(5):378–82.
16. Statistics L. Fleiss' kappa using SPSS Statistics. Statistical tutorials and software guides. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;53(October):2021. Available from: <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1595750><https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1368728><http://dx.doi.org/10.1080/17518423.2017.1368728><https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103766><https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1689076><https://doi.org/>
17. Young Hee Choi and A-MY. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDS. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
18. Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, et al. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. *Front Pharmacol.* 2020;11(May):1–16.
19. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in

- an intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(12):891–9.
20. National-Kidney-Foundation. Frequently Asked Questions About Gfr Estimates Table of Content S. *KidneyOrg.* 2014;5.
  21. Fahimi F, Emami S, Farokhi FR. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal dysfunction. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(1):157–61.
  22. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1598–605.
  23. Hendrayana T, Wilmer A, Kurth V, Schmidt-Wolf IGH, Jaehde U. Anticancer dose adjustment for patients with renal and hepatic dysfunction: From scientific evidence to clinical application. *Sci Pharm.* 2017;85(1).

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As bases de dados selecionadas para a realização na comparação de recomendações de ajuste de dose conforme a função renal para os antimicrobianos, são amplamente utilizadas na instituição. Com os resultados obtidos na pesquisa, é possível observar discrepâncias nas recomendações. Sendo assim, o banco de dados obtido no estudo em conjunto com outras referências disponíveis na literatura, pode se tornar um aliado para a elaboração de guias e/ protocolos de ajuste de dose, padronizando as recomendações e qualificando as condutas da instituição.

A conscientização da equipe multiprofissional e a definição de procedimentos padronizados visando o suporte em ajustes de dose conforme a função renal, seja aumento ou diminuição da excreção renal, fórmulas para estimativa da taxa de filtração glomerular, suporte em terapia renal substitutiva e recomendações específicas para ajustes em doença renal crônica e insuficiência renal aguda devem ser abordadas nas bases de dados e na educação continuada dos profissionais.

## ANEXO

### Instruções aos Autores

#### 1. Escopo e Política Editorial

O Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia) tem como missão contribuir para o avanço do conhecimento científico e da prática profissional em Nefrologia, por meio da publicação de estudos originais relevantes, nas áreas de pesquisa básica e clínica.

O periódico online é publicado no idioma português e inglês e tem acesso aberto e gratuito, sob a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (<http://creativecommons.org/licences>).

Os autores estão livres de cobrança de taxas para a submissão e publicação de manuscritos. Os direitos autorais dos artigos serão automaticamente transferidos para o Sociedade Brasileira de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação não pode ter de ser previamente publicado ou submetido a outros periódicos. Para publicar, mesmo que em parte, em outro periódico, é necessária a aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos referidos manuscritos são de inteira responsabilidade dos autores.

#### 2. Processo de revisão

Para a seleção dos manuscritos, avalia-se a originalidade, a relevância dos tópicos e a qualidade da metodologia científica, bem como o atendimento às normas editoriais adotadas pelo periódico. A submissão de manuscritos em discordância com o formato descrito neste documento, poderá incorrer em sua devolução. Os manuscritos submetidos ao BJN passam por uma avaliação preliminar, realizada por até dois membros da Equipe Editorial, com base nos seguintes critérios: a) relevância do manuscrito para o periódico; b) qualidade dos dados estatísticos gerados pelo estudo; c) adequação da abordagem metodológica; e d) relevância das conclusões alcançadas. Os manuscritos aprovados nesta etapa são submetidos a avaliação de especialistas externos, na modalidade revisão por pares simples cego. Dos manuscritos submetidos ao BJN, cerca de um terço é aprovado para publicação.

#### 3. Submissão dos Manuscritos

A submissão de manuscritos ao Brazilian Journal of Nephrology é realizada de forma online, a partir de: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbn-scielo>.

Os manuscritos poderão ser submetidos em português e/ou inglês, não sendo permitida a submissão simultânea a outro periódico, parcial ou integralmente. O BJN considera como infração ética a publicação duplicada ou fragmentada de uma mesma pesquisa. Ferramentas para localização de similaridade de textos são utilizadas pelo periódico para detecção de plágio. Em caso de plágio detectado, o BJN segue as orientações do Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors do Committee on Publication Ethics – COPE (<http://publicationethics.org/>).

Todos os autores devem associar o número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>) ao seu perfil, a partir do sistema de submissão do BJN.

A submissão de um manuscrito ao BJN deve ser acompanhada dos seguintes documentos (via sistema – Step 5: Details & Comments):

Carta de apresentação assinada por todos os autores do manuscrito, conforme modelo previamente definido (Download). A ausência de assinatura pode ser interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão do nome da relação de autores;

Cópia da carta de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;

Documento principal (Ver Estrutura e Preparo dos Manuscritos).

#### **4. Idioma**

O BJN aceita trabalhos escritos em português e/ou inglês, preferencialmente em inglês. Estimula-se a submissão de manuscritos nos dois idiomas por brasileiros.

Para manuscritos submetidos em português, é necessário que os autores também forneçam título, descritores, resumo, tabelas, ilustrações e legendas no idioma inglês. Em caso de aprovação, os manuscritos serão traduzidos para o inglês e submetidos à avaliação dos autores, no momento da revisão das provas, juntamente com a respectivas versões em português.

Para os manuscritos submetidos em inglês, não é necessário que os autores forneçam título, descritores, resumo e legendas de tabelas e ilustrações no idioma português. Se

aprovados para publicação, os manuscritos serão traduzidos para o português e submetidos à avaliação dos autores, juntamente com a versão correspondente, no momento da revisão das provas.

## **5. Formato das Contribuições**

### **EDITORIAL**

Comentário crítico aprofundado, preparado em resposta a um convite do Editor e/ou submetido por uma pessoa com notável experiência sobre o assunto.

O manuscrito deve conter:

corpo do texto com até 900 palavras;

não mais de 7 referências;

não há necessidade de um resumo.

### **ARTIGO ORIGINAL**

Devem apresentar resultados inéditos da pesquisa, constituindo estudos completos que contenham todas as informações relevantes para que o leitor possa reproduzir o estudo ou avaliar seus resultados e conclusões. Eles são apresentados em uma das duas seções: pesquisa básica e pesquisa clínica. Os manuscritos são classificados em seis disciplinas da Nefrologia: a) Lesão Renal Aguda; b) Doença Renal Crônica; c) Diálise e Terapias Extracorpóreas; d) Epidemiologia e Nefrologia Clínica; e) Nefrologia Pediátrica; f) Transplante Renal.

O manuscrito deve conter:

resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão), com até 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto contendo as seções: introdução, métodos, resultados e discussão, com até 5.000 palavras;

implicações clínicas e limitações do estudo devem ser destacadas;

quando apropriado, a seção Métodos deve ser detalhada quanto ao desenho do estudo, localização, participantes, resultados clínicos de interesse e intervenção;

não mais do que 40 referências.

### **ARTIGO DE REVISÃO**

As revisões são solicitadas pelo Editor, de preferência, a especialistas de uma determinada área. O objetivo desses artigos é expressar e avaliar criticamente o conhecimento disponível sobre um tópico específico, comentando estudos de outros autores e utilizando uma ampla base de referência ou, ocasionalmente, respondendo a uma demanda espontânea de um tópico específico.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto incluindo as seções: introdução, discussão e conclusão, bem como outras subdivisões, quando apropriado (por exemplo, “Aplicação Clínica”, “Tratamento”), com até 6.000 palavras;

não mais de 90 referências.

### **CASOS CLINICOPATOLÓGICOS**

Uma colaboração entre o Hospital Brigham and Women e o BJJ

Simula o surgimento gradual de informações ou desenvolvimentos na prática clínica e descreve como clínicos ou equipes clínicas raciocinam e respondem em cada iteração, com discussão sobre a história, exame físico, descobertas laboratoriais, exames de imagem, descobertas patológicas e/ou estratégias de manejo.

O manuscrito deve conter:

Texto com até 2.500 palavras;

Não mais do que três figuras e duas tabelas;

Não mais do que 20 referências.

### **ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO**

Aborda temas atuais relevantes à prática clínica e são menos completos que os artigos de revisão. Estes trabalhos devem ser, de preferência, uma resposta ao convite do Editor e, ocasionalmente, mediante submissão espontânea.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto constituído por: introdução, discussão e conclusão, com até 2.000 palavras;

não mais do que 40 referências.

### **PERSPECTIVA/OPINIÃO**

São, preferencialmente, solicitados pelo Editor para um especialista da área, com o objetivo de apresentar e discutir de forma abrangente questões científicas no campo da nefrologia. Este tipo de artigo deve ser elaborado por pesquisadores experientes no campo em questão ou por especialistas de reconhecida competência.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto contendo: introdução, discussão e conclusão, com até 3.000 palavras;

não mais do que 40 referências.

### **COMUNICAÇÃO BREVE**

Uma breve comunicação é um relatório sobre um único assunto, que deve ser conciso, mas definitivo. Assim como os artigos originais, estes devem apresentar material inédito, porém, menos substancial e de particular interesse na área de nefrologia, apresentando resultados preliminares ou resultados de relevância imediata.

O manuscrito deve conter:

resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Discussão), com até 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto dividido nas seções: introdução, métodos, resultados e discussão, com até 1.500 palavras;

não mais do que 15 referências;

não mais do que três ilustrações (figuras e/ou tabelas).

### **IMAGENS EM NEFROLOGIA**

Apresenta conteúdo de valor educacional. As imagens devem ser acompanhadas de uma descrição, bem como sua interpretação clínica, com diagnóstico diferencial para o leitor.

### **RELATO DE CASO**

Apresentação de uma experiência baseada no estudo de um caso peculiar. Um relato de caso deve ter pelo menos uma das seguintes características: a) interesse especial para a comunidade de pesquisa clínica; b) um caso raro que é particularmente útil para

demonstrar um mecanismo ou uma dificuldade no diagnóstico; c) novo método diagnóstico; d) tratamento novo ou modificado; e) um texto que demonstre resultados relevantes e esteja bem documentado e sem ambiguidade.

O manuscrito deve conter:

resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;

não mais do que 7 descritores;

corpo do texto dividido nas seções: introdução (explicando a relevância do caso), apresentação estruturada do caso (ou seja, identificação do paciente, queixas e história prévia, antecedentes pessoais e familiares, exames clínicos) e discussão, com até 1.500 palavras;

não mais do que duas ilustrações (figuras e / ou tabelas);

não mais do que 20 referências.

### **CARTAS AO EDITOR**

O manuscrito pode ser um comentário sobre material publicado ou pode trazer novos dados e observações clínicas. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

O manuscrito deve conter:

não há necessidade de um resumo;

texto deve conter com até 500 palavras;

apenas uma tabela e uma figura;

não mais do que 5 referências.

### **6. Estrutura e Preparo dos Manuscritos**

O documento principal (Main Document) deve ser enviado em arquivo word (.doc ou .rtf), com espaçamento duplo, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, consecutivamente: a) página de título; b) resumo e descritores; c) corpo do texto; d) agradecimentos; e) referências; f) tabelas e legendas (excluem-se imagens, que devem ser enviadas separadamente em formato jpg ou tiff).

#### **a) PÁGINA DE TÍTULO**

Modalidade do manuscrito, que poderá ser Editorial, Artigo Original, Artigo de Revisão, Caso Clinicopatológicos, Artigo de Atualização, Perspectiva/Opinião, Comunicação Breve, Imagens em Nefrologia, Relato de Caso ou Carta ao Editor.

Título do manuscrito que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Para manuscritos submetidos no idioma português, deve-se apresentar também a versão do título em inglês;

Título resumido do manuscrito que deve ser correspondente a verão em português e/ou inglês do título;

Nome dos autores, com a indicação do respectivo grau acadêmico;

Afiliação dos autores com as unidades hierárquicas apresentadas em ordem decrescente (universidade, faculdade e departamento), seguida da Cidade, Estado e País. Os nomes das instituições devem ser apresentados na íntegra no idioma original da instituição ou na versão em inglês quando a redação não for latim. As afiliações não devem ser acompanhadas pelos títulos dos autores ou mini-currículos. Todos os autores devem fornecer um ID ORCID (Pesquisador Aberto e ID do Contribuinte – <http://orcid.org/>) no momento da submissão, digitando-o no perfil do usuário no sistema de submissão;

Autor de correspondência, com indicação do respectivo e-mail;

Nome da agência de fomento, para trabalhos que receberam subsídio;

Título, ano e a instituição onde foi apresentado, para manuscritos baseados em uma tese acadêmica;

Nome do evento, local e data de realização, para manuscritos baseados em uma apresentação em reunião científica;

Declaração de conflito de interesse;

Indicação de contribuição dos autores.

## **b) RESUMOS E DESCRITORES**

Resumo e abstract: os manuscritos devem apresentar resumo, incluindo introdução, procedimentos e conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Ex.: Introdução, Método, Resultados e Discussão). Para manuscritos submetidos em português, é necessária que o Main Document apresente também o abstract (Ver Formato das Contribuições);

Descritores e keywords: expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 7, fornecidos pelo autor e baseando-se nos DECS – Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>) ou MeSH – Medical Subject Headings (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Para manuscritos submetidos em português, é necessária a apresentação dos termos no idioma inglês (keywords).

### **c) CORPO DO TEXTO**

Dever obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das ilustrações devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto sem parênteses, em expoente, conforme o exemplo: Referências<sup>2</sup>.

As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG ou Tiff (em alta resolução – 300 dpi), podendo ser coloridas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as ilustrações deverão constar junto às tabelas, após as referências. Não serão aceitas fotocópias. Se houver ilustrações 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.

Outros aspectos a considerar:

Análise estatística: os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (p. ex,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) devem ser mencionados.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

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

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

### **d) AGRADECIMENTOS**

Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

#### e) REFERÊNCIAS

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos, em expoente. A apresentação das referências deve estar de acordo com o padrão definido pelo International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE ([https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), conforme exemplos indicados a seguir. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o Index Medicus: abbreviations of journal titles (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

Exemplos:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Artigos sem nome do autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

Livros no todo

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulos de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Teses

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos apresentados em congressos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

#### **f) TABELAS, FIGURAS E LEGENDAS**

As tabelas devem obedecer às especificações definidas para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Em sua versão eletrônica, as tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel).

As tabelas deverão estar acompanhadas de suas respectivas legendas, nos idiomas português e inglês para artigos submetidos em português e, somente em inglês, para artigos submetidos neste idioma.

A mesma regra se aplica às legendas das figuras, que deverão ser relacionadas junto às tabelas, após as referências.