

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

Mariana Corrêa Falkembach Carrasco

**NOVOS ANTIMICROBIANOS NO COMBATE ÀS ENTEROBACTERIALES
RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS - REVISÃO DA LITERATURA**

Porto Alegre

2023

Mariana Corrêa Falkembach Carrasco

**NOVOS ANTIMICROBIANOS NO COMBATE ÀS ENTEROBACTERIAES
RESISTENTES AOS CARBAPENÊMICOS - REVISÃO DA LITERATURA**

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

Orientador: Prof. Dr. Afonso Luís Barth
Coorientador: MsC. Patricia Orlandi Barth.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Carrasco, Mariana Corrêa Falkembach
Novos antimicrobianos no combate às
enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos -
Revisão da literatura / Mariana Corrêa Falkembach
Carrasco. -- 2023.

37 f.

Orientadora: Afonso Luís Barth.

Coorientadora: Patrícia Orlandi Barth.

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

1. Enterobacterales. 2. Carbapenêmicos. 3.
Antimicrobianos. 4. Resistência bacteriana. I. Barth,
Afonso Luís, orient. II. Barth, Patrícia Orlandi,
coorient. III. Título.

RESUMO

Microrganismos resistentes aos antimicrobianos carbapenêmicos são uma grande ameaça à saúde pública global. As infecções causadas por *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos (ERC) são difíceis de tratar devido ao número limitado de opções terapêuticas. Antibióticos mais recentes como a combinação de ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam e cefiderocol são as opções mais atuais disponíveis para tratamento de infecções por ERC. Ceftazidima-avibactam é uma combinação de cefalosporina de 3ª geração com um inibidor de beta-lactamase e é eficaz no tratamento de infecções complicadas do trato urinário, infecções intra-abdominais complicadas e infecções adquiridas no hospital por ERC, desde que não produtoras de metalobetalactamases (MBL). Outras combinações clinicamente eficazes incluem meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. Cefiderocol é um antibiótico sideróforo β -lactâmico recentemente introduzido na clínica e é útil contra infecções complicadas do trato urinário causadas por ERC, além disso é estável contra muitas β -lactamases, incluindo MBL. Devido à necessidade de avaliar as terapias disponíveis para o tratamento de ERC, este estudo teve como objetivo analisar revisões, estudos *in vitro* e ensaios clínicos que investigam novas abordagens de β -lactâmicos para o tratamento de infecções causadas por ERC.

Palavras-chave: inibidor de β -lactamase, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam e cefiderocol.

ABSTRACT

Microorganisms resistant to carbapenem antimicrobials are a significant threat to global public health. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) are difficult to treat due to the limited number of therapeutic options. Newer antibiotics such as ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, and cefiderocol combination are the most current options available for treating CRE infections. Ceftazidime-avibactam is a combination of a 3rd generation cephalosporin with a beta-lactamase inhibitor and is effective in the treatment of complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections, and hospital-acquired CRE infections, if they do not produce metallobeta-lactamases (MBL). Other clinically effective combinations include meropenem-vaborbactam and imipenem-relebactam. Cefiderocol is a β -lactam siderophore antibiotic recently introduced into the clinic and is useful against complicated urinary tract infections caused by CRE, in addition, it is stable against many β -lactamases, including MBL. Due to the need to evaluate available therapies for the treatment of CRE, this study aimed to analyze reviews, in vitro studies, and clinical trials that investigate new β -lactam approaches for the treatment of infections caused by CRE.

Keywords: β -lactamase inhibitor, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam and cefiderocol.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	8
2.1 OBJETIVO GERAL.....	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	9
4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	2828
5 REFERÊNCIAS	29
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH (CBR)	30

1 INTRODUÇÃO

Os bacilos gram negativos fermentadores de glicose pertencem a ordem Enterobacterales e a família *Enterobacteriaceae*, fazem parte do trato gastrointestinal e são considerados oportunistas, ocasionando infecções comunitárias, respiratórias ou da corrente sanguínea, por exemplo. Dos principais microrganismos de importância médica estão *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* e *Proteus mirabilis* (1).

Quando isolados em amostras clínicas, a realização do antibiograma é fundamental para que a terapia medicamentosa seja eficaz contra a bactéria. Os antibióticos têm duas ações principais: bactericida ou bacteriostático. Bactericida são os que causam a morte bacteriana por romperem a membrana ou parede celular e os bacteriostáticos impedem que as bactérias se multipliquem ou retardam a sua proliferação no sítio infeccioso (2). Ainda, os antibióticos podem ser classificados por classes, como β -lactâmicos, macrolídeos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas entre outros. O alvo farmacológico ou mecanismo de ação dos antibióticos é variado, sendo por através da parede celular, membranas celulares, síntese de proteínas, ácidos nucleicos ou síntese de ácido fólico (3).

Apesar dos antibióticos apresentarem vários mecanismos de ação, a resistência aos antibióticos é um problema de saúde pública. O avanço de cepas resistentes gera preocupação, uma vez que a síntese de novos medicamentos não consegue acompanhar os casos de cepas multirresistentes (4).

A classificação quanto a estrutura química da molécula divide os antibióticos em dois grandes grupos. O grupo A contempla os β -lactâmicos e o grupo B os aminoglicosídeos. Os carbapenêmicos são uma classe de antibióticos do grupo A, considerada a mais popular e os medicamentos são conhecidos como Imipenem, Meropenem, Ertapenem entre outros (4).

Por mais que o medicamento seja de grande valia para o tratamento, muitas cepas apresentam resistência aos carbapenêmicos, o que acaba gerando um problema de saúde pública mundial. Considerada uma das formas mais preocupantes de mecanismo de resistência das bactérias pertencentes a família *Enterobacteriaceae*, a carbapenemase é uma enzima que hidrolisa os carbapenêmicos e altera a eficácia de medicamentos rotineiramente usuais, incluindo ceftazidima, cefepime, piperacilina e tazobactam, bem como as associações medicamentosas recém-introduzidas ao uso clínico como e beta-lactam/inibidores de beta-lactamase, como ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam e ceftazidima-avibactam (5,6).

A ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Avibactam é um inibidor de β -lactamase classe A, C e classe D parcial. O espectro antibacteriano da ceftazidima-avibactam abrange 95% dos isolados de *P. aeruginosa* e mais de 99% das enterobactérias, incluindo cepas portadoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) (7). Essa opção possui melhores taxas de cura e mortalidade clínica e microbiológica quando comparado com a Colistina. A adição de Aztreonam pode superar as limitações de ceftazidima-avibactam no tratamento de infecções por Enterobacteriaceae produtoras de metalo- β -lactamase (8).

Meropenem-Vaborbactam é a primeira combinação de carbapenêmico/inibidor de β -lactamase aprovada nos EUA para pacientes com infecções complicadas como a pielonefrite. O Vaborbactam, um potente inibidor das carbapenemases de classe A, atua restaurando o efeito do Meropenem nas Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamase, especialmente *Klebsiella pneumoniae* KPC, quando usado em combinação com a atividade antibacteriana meropenem. Meropenem/vaborbactam exibe excelente atividade *in vitro* contra isolados clínicos Gram-negativos, incluindo KPC e Enterobactérias produtoras de ESBLs (9).

Imipenem-Relebactam foi aprovado recentemente como inibidor de β -lactamase em infecções como a pielonefrite, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecções abdominais complicadas associadas a bacilos gram-negativos quando não há mais alternativas medicamentosas. Age em cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MDR) e Enterobacterales resistentes a carbapenem (ERC), como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (10).

O Cefiderocol é uma cefalosporina que tem ação comprovada a infecções bacterianas graves causadas por gram-negativos e age frente as quatro β -lactamases da classe Ambler (incluindo metalo- β -lactamases) e exibe excelente atividade *in vitro* a inúmeros patógenos Gram-negativos como as cepas multirresistentes (11).

Diante das novas alternativas disponibilizadas nos últimos anos, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre o perfil de suscetibilidade das novas opções terapêuticas em isolados gram-negativos multirresistentes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre o perfil de suscetibilidade das novas opções terapêuticas em isolados de *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

(a) Revisar bibliograficamente os artigos publicados nos bancos de dados PubMed, Scielo e Web of Science que avaliem ceftazidima-avibactam, como novas opções terapêuticas para isolados de *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos.

(b) Revisar bibliograficamente os artigos publicados nos bancos de dados PubMed, Scielo e Web of Science que avaliem meropenem-vaborbactam, como novas opções terapêuticas para isolados de *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos.

(c) Revisar bibliograficamente os artigos publicados nos bancos de dados PubMed, Scielo e Web of Science que avaliem imipinem-relabactam como novas opções terapêuticas para isolados de *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos.

(d) Revisar bibliograficamente os artigos publicados nos bancos de dados PubMed, Scielo e Web of Science que avaliem cefiderocol como novas opções terapêuticas para isolados de *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos.

4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A resistência antimicrobiana em bactérias gram-negativas é uma preocupação global e afeta significativamente os resultados em pacientes com opções limitadas de tratamento. O rápido surgimento de organismos produtores de carbapenemase é uma grande preocupação para a saúde humana. Com a introdução de novos inibidores de β -lactamas/ β -lactamases e os melhores resultados clínicos associados a esses compostos, uma mudança nos regimes baseados em polimixina menos eficazes e mais tóxicos parece completamente justificada. É de extrema importância que os médicos estejam familiarizados com quais antimicrobianos podem ser usados para tratar infecções graves, como Enterobacterales resistentes a carbapenem (ERC), bem como a evolução da enzimologia associada a esses patógenos. Os dados aqui revisados demonstram evidências qualitativas do uso bem-sucedido dos novos antibióticos, baseado em resultados de trabalhos *in vitro* e estudos observacionais clínicos de pacientes hospitalizados com infecções por ERC. Contudo, políticas de manejo antimicrobiano eficazes e bem gerenciadas são essenciais para garantir que esses agentes sejam usados adequadamente e, assim, manter sua potência e ajudar a limitar ou retardar o desenvolvimento de resistência.

5 REFERÊNCIAS

1. Lima MMDS, Fernandes DGG, De Oliveira EA, Pinheiro MP, Ferreira DG, Zahner V, et al. Detecção de Enterobacterales produtoras de carbapenemases em pacientes colonizados, atendidos em um Hospital Universitário. *Acervo Saúde*. 19 de fevereiro de 2021;13(2):e6222.
2. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):300.
3. Tompkins K, Van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. outubro de 2021;40(10):2053–68.
4. Bhardwaj S, Mehra P, Dhanjal DS, Sharma P, Sharma V, Singh R, et al. Antibiotics and Antibiotic Resistance- Flipsides of the Same Coin. *CPD*. agosto de 2022;28(28):2312–29.
5. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clinical Infectious Diseases*. 3 de abril de 2018;66(8):1290–7.
6. Yoon EJ, Jeong SH. Mobile Carbapenemase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 18 de fevereiro de 2021;12:614058.
7. Matesanz M, Mensa J, Department of Internal Medicine. Hospital clínico San Carlos. Madrid. Ceftazidime-avibactam. *Rev Esp Quimioter*. 30 de setembro de 2021;34(Suppl 1):38–40.
8. Sanz Herrero F. Ceftazidime-avibactam. *Rev Esp Quimioter*. 22 de abril de 2022;35(Suppl1):40–2.
9. Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs*. agosto de 2018;78(12):1259–70.
10. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. fevereiro de 2021;81(3):377–88.
11. Syed YY. Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. setembro de 2021;81(13):1559–71.

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

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é um periódico científico on-line e de livre acesso, editado pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed/Ufrgs). Publica trabalhos da área das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais. A CBR tem periodicidade trimestral e é indexada nas bases Lilacs, Latindex, REDIB e no CrossRef. Todos os artigos publicados possuem Digital Object Identifier (DOI).

Link para download das normas de publicação da revista:

https://www.hepa.edu.br/downloads/pesquisa/instrucoes_autores_port_06abril.pdf

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista. A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos. Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os

artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores. O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

Serão Considerados Para Publicação

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Conflitos de interesse

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

Privacidade e confidencialidade

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e

ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

Experiências com seres humanos e animais

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

Preparo do artigo

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

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

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

Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto1 . texto1-3, texto4,6,9 .

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

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

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

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

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

Artigos sem nome do autor

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

Livros no todo

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

Capítulos de livro

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

Livros em que editores (organizadores) são autores

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

Teses

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

Trabalhos apresentados em congressos

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

Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

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