

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

Helena Ramos Cavaleiro da Silva

**Interação do *Haemophilus influenzae* e sua relação com outras bactérias na
Fibrose Cística**

Porto Alegre

2023

Helena Ramos Cavalheiro da Silva

**Interação do *Haemophilus influenzae* e sua relação com outras bactérias na
Fibrose Cística**

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

Orientador: Prof. Dra. Mercedes Passos Geimba

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva, Helena Ramos Cavalheiro
Interação do *Haemophilus influenzae* e sua relação
com outras bactérias na Fibrose Cística / Helena
Ramos Cavalheiro da Silva. -- 2023.
26 f.
Orientadora: Mercedes Passos Geimba.

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

1. *Haemophilus influenzae*. 2. Fibrose cística. 3.
Crescimento polimicrobiano. 4. Doença respiratória. I.
Geimba, Mercedes Passos, orient. II. Título.

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma condição hereditária que afeta principalmente os pulmões, com produção de muco acumulando patógenos nas vias respiratórias. Dos principais microrganismos patogênicos encontrados em pacientes com FC, destacam-se *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*. No entanto, o entendimento da relação entre *Haemophilus influenzae* e o microbioma é limitado, há poucos estudos explorando sua possível função protetora contra a progressão da doença. A presença de um microrganismo colonizador na FC pode aumentar a suscetibilidade do paciente a colonização de outras bactérias, levando ao fenômeno de crescimento polimicrobiano. Estudos ressaltam a importância da bactéria *Haemophilus influenzae* não tipável na FC, sugerindo seu papel protetor ao inibir o crescimento bacteriano nos pulmões dos pacientes. Contudo, há estudos contraditórios, que consideram a presença de *Haemophilus influenzae* uma "precondição" para o desenvolvimento de *Pseudomonas aeruginosa*. Este artigo buscou verificar a relação entre *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, além de explorar o potencial patogênico dessa bactéria, especialmente em adultos. A pesquisa envolveu revisão de fontes teóricas em plataformas digitais e periódicos científicos. Os resultados destacam que a colonização por *Haemophilus influenzae* pode preservar a capacidade pulmonar dos pacientes e inibir a colonização de *Pseudomonas aeruginosa*, uma bactéria resistente a antibióticos.

Palavras-chaves: *Haemophilus influenzae*; Fibrose cística; Crescimento polimicrobiano; Doença respiratória.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is an inherited condition primarily affecting the lungs, characterized by the production of mucus that accumulates pathogens in the respiratory tract. Of the major pathogenic microorganisms found in CF patients include *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, and *Staphylococcus aureus*. However, the understanding of the relationship between *Haemophilus influenzae* and the microbiome is limited, with few studies exploring its potential protective role against disease progression. The presence of a colonizing microorganism in CF can increase the patient's susceptibility to the colonization of other bacteria, leading to the phenomenon of polymicrobial growth. Studies emphasize the importance of non-typeable *Haemophilus influenzae* in CF, suggesting its protective role in inhibiting bacterial growth in patients' lungs. Nevertheless, there are conflicting studies that consider the presence of *Haemophilus influenzae* a "precondition" for the development of *Pseudomonas aeruginosa*. This article aimed to verify the relationship between *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa*, as well as to explore the pathogenic potential of this bacterium, especially in adults. The research involved reviewing theoretical sources on digital platforms and scientific journals. The results highlight that colonization by *Haemophilus influenzae* may preserve patients' lung capacity and the inhibit colonization of *Pseudomonas aeruginosa*, a bacterium resistant to antibiotics.

Keywords: *Haemophilus influenzae*; Cystic Fibrosis; Polymicrobial Growth; Respiratory disease.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS	8
1.1.1 Objetivo geral	8
1.1.2 Objetivos específicos	8
2 METODOLOGIA.....	9
3 ARTIGO CIENTÍFICO	10
4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH	20

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética e crônica que afeta diversas regiões como pâncreas e sistema digestivo, além de acometer principalmente os pulmões. Ela se caracteriza por um gene mutado que produz muco acima do normal, com isso acaba gerando diversos problemas, como o acúmulo de patógenos e germes nas vias respiratórias (Cystic Fibrosis Foundation, 2017).

A fisiopatologia da fibrose cística está intimamente relacionada com a disfunção da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), que é codificada pelo gene mutado em pacientes com a doença, essa proteína está presente nas células epiteliais de vários órgãos, incluindo os pulmões, pâncreas, fígado, intestinos e glândulas sudoríparas. A disfunção da CFTR resulta em alterações fisiopatológicas, onde a de maior importância é o muco espesso nas vias aéreas: Nas vias respiratórias, a CFTR defeituosa impede que o muco seja diluído, tornando-o espesso e viscoso (Cystic Fibrosis Foundation, 2017). Esse muco não consegue ser eliminado eficientemente, acumulando-se nas vias aéreas e criando um ambiente favorável para o crescimento de bactérias. Isso aumenta a suscetibilidade a complicações pulmonares recorrentes, levando a danos progressivos nos pulmões.

Com isso, as principais bactérias encontradas na FC são *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* (Mahenthiralingam, 2014). No entanto, infecções agudas com esses patógenos podem evoluir para infecções respiratórias, que se tornarão crônicas com o avanço da idade. À medida que os pacientes envelhecem, seu microbioma torna-se menos diversificado e mais dominado por um ou alguns patógenos da FC, incluindo *P. aeruginosa* (Welp AL and Bomberger JM, 2020).

Indivíduos que sofrem de doença respiratória crônica têm uma maior predisposição a desenvolver infecções respiratórias persistentes e debilitantes, já que sua capacidade de eliminar patógenos do trato respiratório é reduzida. Estas infecções podem se tornar crônicas e resistentes aos antibióticos devido à formação de biofilmes. Conforme estas doenças respiratórias progredem, as presentes comunidades microbianas mudam, e com isso, a morbidade do paciente se agrava (Welp AL and Bomberger JM, 2020).

A colonização microbiana na fibrose cística pode deixar o paciente suscetível ao surgimento de outras bactérias, resultando então no que chamamos de crescimento polimicrobiano. Sabe-se que na Fibrose Cística, 90% das mortalidades e morbidades são consequências de infecções crônicas causadas por patógenos bacterianos (Surette, 2014).

Na fibrose cística, uma das bactérias de maior interesse é o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi), que tem se mostrado bastante prevalente em crianças, mas raramente em adultos. Ele tem a capacidade de criar biofilme, o que pode dificultar a ação do antibiótico. Entretanto, ainda não há uma dimensão de sua potência patogênica (Van Eldere et al, 2014).

O *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi) é uma forma da bactéria *Haemophilus influenzae* que não possui uma cápsula de polissacarídeo presente. É uma bactéria gram negativa, que faz parte da nossa microbiota do trato respiratório superior (Coelho, 2015). Ela pode causar infecções respiratórias como pneumonia, e costuma colonizar mais crianças do que adultos. Quando as cepas são patológicas, se tornam transmissíveis, o que acontece através de contato direto e inalação de gotículas. As cepas de NTHi ocorrem principalmente em infecções das mucosas. O diagnóstico é feito por cultura e o tratamento tende a ser apenas com o uso de antibióticos (Bush, Vazquez-Pertejo, 2022).

Estudos recentes mostram a relevância da bactéria NTHi e sua atuação na fibrose cística, onde possivelmente ela poderia agir como “protetora” e impedindo a proliferação de demais bactérias nos pulmões dos acometidos pela doença, além da função pulmonar se manter mais preservada (Andreas et al, 2015). Entretanto, outros estudos apontam a mesma como certa “precondição” para o desenvolvimento de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (Saliu et al., 2021).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Pesquisar a relevância e importância do *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi) na fibrose cística e como atua juntamente às demais bactérias no sítio da infecção.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Pesquisar artigos que abordam o assunto *Haemophilus influenzae* na fibrose cística;
- b) Analisar a relevância do *Haemophilus influenzae* e sua interação com outras bactérias, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*;
- c) Buscar um maior entendimento do *Haemophilus influenzae* não tipável e a fibrose cística;
- d) Pesquisar sobre a suposição do *Haemophilus influenzae* ser um possível protetor da fibrose cística.

REFERÊNCIAS

Andreas H, Kirn T, Ralhan A, Mainka-Graepler U, Berenbrinker S, Riethmueller J, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 15, n. 3, p. 340–349, maio 2016. Disponível em DOI: 10.1016/j.jcf.2016.01.004

Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Infecções por *Haemophilus*. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bacilos-gram-negativos/infec%C3%A7%C3%B5es-por-haemophilus>.

Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Report 2016. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2017.

Coelho SRCK. *Haemophilus influenzae* não tipável- estado da arte: Tese de mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/10962>.

Lindgren NR, Novak L, Hunt BC, McDaniel MS, Swords WE. Nontypeable *Haemophilus influenzae* Infection Impedes *Pseudomonas aeruginosa* Colonization and Persistence in Mouse Respiratory Tract. *Infect Immun*. 2022;90(2):e0056821. Disponível em: <http://doi.org/10.1128/IAI.00568-21>.

Mahenthalingam E. Emerging Cystic Fibrosis pathogens and the microbiome. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15 Suppl 1:13-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.006>.

Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, Cariani L, Cirillo DM, Colombo C, et al. Chronic infection by nontypeable *Haemophilus influenzae* fuels airway inflammation. *ERJ Open Research*. 2021 Jan 1;7(1): 00614-2020. Disponível em: <https://openres.ersjournals.com/content/7/1/00614-2020>.

Surette MG. The Cystic Fibrosis lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 ;11 Suppl 1:S61-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201306-159mg>.

Van Eldere J, Slack MPE, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *The Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1281–92. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0).

Welp AL and Bomberger JM. Bacterial Community Interactions During Chronic Respiratory Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2020;10:213. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00213>.

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

Instruções aos Autores

Escopo e política

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

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

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

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

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

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

Instruções aos Autores

Artigos de Revisão

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

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

Artigos Especiais

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

Artigos Originais

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

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

Relatos de Caso

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

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

Instruções aos Autores

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

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

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

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

Cartas

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

Comunicações Breves

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

Suplementos

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

CONFLITOS DE INTERESSE

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

Instruções aos Autores

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

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

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

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

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

PREPARO DO ARTIGO

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

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

Instruções aos Autores

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

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

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

As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto¹, texto¹⁻³, texto^{4,5,8}.

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

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

Instruções aos Autores

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

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

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

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

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

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ijweb.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;20:113-8.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

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

Instruções aos Autores

Artigos sem nome do autor

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

Livros no todo

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

Capítulos de livro

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

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman LJ, 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 8-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References
http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

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

06 abr 2018