

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

***AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE SOLUÇÃO ORAL DE FUROSEMIDA
EM DERIVAÇÕES FARMACÊUTICAS***

Lucele Duarte

Porto Alegre, junho de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

***AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE SOLUÇÃO ORAL DE FUROSEMIDA EM
DERIVAÇÕES FARMACÊUTICAS***

Lucele Duarte

Trabalho de Conclusão

Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich

Orientador

Farm. Sílvia Helena O. de Almeida

Co- orientadora

Porto Alegre, junho de 2013.

*“ Uma mente que se abre para
uma nova ideia nunca mais ser
do mesmo tamanho.”*

Albert Einstein

Resumo

Introdução: A furosemida é um fármaco com rápida ação diurética e de grande utilização em âmbito hospitalar em derivações farmacêuticas.

Objetivo: Avaliar a estabilidade de solução oral de furosemida em um período de 60 dias.

Métodos: Foram preparadas soluções orais de furosemida a 1 mg/mL. As amostras foram formuladas com base na literatura (1), utilizando furosemida injetável e água para injeção. Foram preparadas 3 amostras desta solução e cada uma incubada sob refrigeração em intervalos de 30 dias. Após o final do período (60 dias) as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando método descrito na Farmacopeia Brasileira (FB 5) (14).

Resultados: Os resultados apresentaram um pequeno decréscimo na concentração dos tempos 30 e 60 dias em relação ao tempo zero, embora não tenha sido possível visualizar nenhum pico adicional nos cromatogramas. Este erro pode estar associado à vidraria utilizada, que não foi volumétrica e pode ter sido diferente nos dias de preparação.

Conclusão: A conclusão que se chega analisando os resultados é de que as soluções mãe se mantiveram estáveis no período de 60 dias.

Palavras-chave: furosemida, estabilidade, medicamentos *off label*, derivação farmacêutica.

Abstract

Introduction: Furosemide is a diuretic drug with a fast onset and widely used in hospitals, inclusive in several in house formulations.

Objective: To evaluate the stability of furosemide oral solution over a period of 60 days.

Methods: Dilutions were made from an IV formulation to a final concentration of 1mg/mL. The samples were prepared based on the literature (1) using water for injection for dilution. Three samples were prepared and incubated under refrigeration in days zero, 30 and 60. After the end of the period) the samples were analyzed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Samples were analyzed using the method described in the Brazilian Pharmacopeia (FB5).

Results: The results showed a small decrease in concentration that may indicate some degradation of the samples, even though no additional peak was detected.

Conclusion: The conclusion reached by analyzing the results is that the solutions will remain stable over the period of 60 days.

Keywords: *Furosemide, stability, off label medicines, pharmaceutical branch.*

Sumário

Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	5
Formulação Proposta.....	5
Modo de Preparo.....	6
Preparação das Soluções.....	6
Resultados.....	8
Discussão.....	10
Conclusão.....	12
Referências.....	13
Anexo 1 - Cromatogramas individuais.....	15
Anexo 2 - Instruções para autores/Revista HCPA.....	20

Introdução

A furosemida (figura1) (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)-amino] benzoico), é um fármaco com finalidade diurética e anti-hipertensiva (2). Este fármaco tem sido amplamente utilizado em virtude de sua rápida ação diurética, sobretudo em quadros agudos (3).

A principal utilização dos diuréticos de alça (é assim chamado por agir principalmente na porção ascendente da alça de Henle, nos néfrons) é no tratamento do edema pulmonar agudo, pois reduz a pressão no ventrículo esquerdo, aliviando rapidamente o edema pulmonar. Os diuréticos de alça também são bastante utilizados na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica, quando se deseja a redução de líquido extracelular a fim de minimizar a congestão venosa e pulmonar. Os diuréticos também tem ampla utilização no tratamento da hipertensão (4).

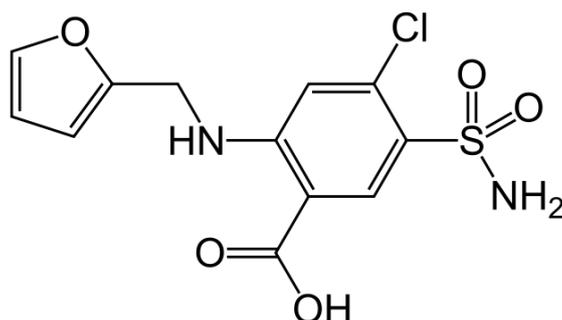


Figura 1- Furosemida

A furosemida inibe a reabsorção de eletrólitos predominantemente na membrana luminal das células do ramo ascendente da alça de Henle e, como consequência, favorece a redução da reabsorção de água, resultando em diurese abundante. Existem relatos que a furosemida também possui uma ação vasodilatadora, que parece estar relacionada com diminuição da retenção de sódio e aumento da síntese de algumas prostaglandinas. Dentre os diuréticos de alça (bumetanida, torasemida e ácido etacrínico), a furosemida parece ser mais efetiva por apresentar ampla curva dose-resposta, sendo empregada no tratamento de edema associado com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e doença renal crônica; no tratamento de edema pulmonar agudo, na crise hipertensiva, na hipertensão leve a moderada associada a outros agentes hipertensivos inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), por exemplo(5).

Com relação à farmacocinética, estudos apontam a biodisponibilidade oral da furosemida em cerca de 60%, o tempo de meia vida ($t_{1/2}$) de 1,5 horas e eliminação renal, sendo 65% do fármaco na forma inalterada e 35% metabolizado (4). A furosemida se liga fortemente às proteínas plasmáticas de modo que não penetra no filtrado glomerular de modo acentuado, alcançando seu local de ação ao serem secretadas no túbulo proximal. O principal metabólito é o derivado do ácido glicurônico (6).

Os efeitos adversos (EA) não relacionados à eficácia diurética são raros, a maioria relacionada com anormalidades do equilíbrio hidroeletrólítico. O uso excessivo de furosemida pode causar depleção do Na^+ corporal total. Essa depleção pode se manifestar na forma de hiponatremia e/ou depleção no volume de líquido extracelular associada à hipotensão. A liberação aumentada de Na^+ para o túbulo distal, principalmente quando acompanhada da ativação do sistema renina-angiotensina, leva a uma excreção urinária aumentada de K^+ e H^+ causando alcalose hipoclorêmica (4).

Outros efeitos adversos incluem erupções cutâneas, fotossensibilidade, depressão da medula óssea e distúrbios gastrintestinais (6).

Podem ocorrer interações medicamentosas com aminoglicosídeos (sinergismo da ototoxicidade causada por ambos os fármacos); anticoagulantes (aumento da atividade anticoagulante); glicosídeos digitálicos (aumento das arritmias); lítio (aumento dos níveis plasmáticos de lítio); propranolol (aumento dos níveis plasmáticos de propranolol); sulfoniluréias (hipoglicemia) e antiinflamatórios não esteroidais (redução da resposta diurética), entre outros (4).

As apresentações utilizadas atualmente são comprimidos de 40 mg, solução injetável de 10 mg/mL e solução oral 10 mg/mL (6). A posologia varia de acordo com o diagnóstico (tabela 1).

Estudos demonstram que a furosemida apresenta é efetiva, na forma inalatória, em crises de asma induzida por exercícios, em crianças (7).

Alguns aspectos físico-químicos da furosemida devem ser considerados, como o fato de que a furosemida sofre hidrólise e precipita em meio ácido, além de ser suscetível à fotodecomposição, sendo as preparações líquidas em meio neutro ou alcalino, além da necessidade de embalagens adequadas que evitem a exposição à luz (9).

Tabela 1: Posologia da furosemida de acordo com a idade e diagnóstico.

	Criança	Adulto	Idosos
Edema agudo de pulmão	Dose inicial de 1mg/kg, via IV(intravenosa), a velocidade não deve exceder 4mg/min.	20mg a 40mg via IV lenta. Doses acima de 40mg adm via IV lenta.	-
Correção de edema	1 a 3mg/Kg/dia via oral a cada 24 horas.	40mg/dia VO. A dose pode ser aumentada em 80mg/dia em edemas resistentes.	Dose inicial de 20mg/dia VO que pode ser aumentada lentamente até obter a resposta desejada.
Edema em insuficiência renal crônica	-	Dose inicial de 20 a 80mg VO. Pode se repetir a dose 20 a 40mg a cada 6 h a 8h até que o efeito diurético seja alcançado.	-
Dose máxima	40 mg/dia via oral e 20mg/dia via IV	1,5 g/dia infusão e 600mg/dia VO	

*(Formulário Terapêutico Nacional- RENAME 2010).

O pH ideal da solução oral deve ficar entre 7,0 e 10,0 (10). Os fatores descritos acima devem ser observados em preparações extemporâneas hospitalares, a fim de preservar a qualidade e a efetividade do fármaco.

De acordo com estudos anteriores a furosemida é estável por 48 h em solução aquosa, é estável por 48 h, quando expõe-se sob luz fluorescente, mas decompõe-se rapidamente, com meia-vida de 4 h, quando exposta a luz solar. Em conexão com este estudo durante o desenvolvimento de pró-fármacos de furosemida em na forma de ésteres, foi observada uma extrema susceptibilidade de sofrer fotodegradação quando expostas expostos à luz florescente ou luz do dia (11).

A furosemida é prescrita para tratamento doméstico, principalmente em terapias para insuficiência cardíaca congestiva e é também muito utilizada no âmbito hospitalar, em adultos e crianças. Os diuréticos estão entre os medicamentos mais prescritos no período neonatal na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Em um estudo utilizando o Pediatrix Medical Group foi relatado que a furosemida foi o sétimo fármaco mais utilizado na UTI neonatal, com mais de 8% de todos os pacientes desta fazendo uso. Esta elevada taxa de utilização existe, apesar de uma relativa escassez de estudos para apoiar o uso rotineiro nesta população (12).

Tendo em vista a adequação de doses no uso hospitalar é que surge a necessidade de se obter formulações individualizadas, visando atender as necessidades terapêuticas de cada paciente quando não está disponível uma especialidade farmacêutica no mercado na dose ou na forma farmacêutica compatíveis com as necessidades terapêuticas do paciente, principalmente quando este é pediátrico.

O termo em inglês *off label*, sem tradução literal para o português, ilustra o medicamento utilizado de forma diferente daquela descrita na bula, seja em relação à dose, idade, indicação ou via de administração. Por outro lado, medicamentos não licenciados são aqueles sem registro regular junto ao órgão regulador, ou manufaturados ou modificados em hospital. Um caso de medicamento sem licença no nosso país é a furosemida em suspensão oral obtida a partir de comprimidos, uma vez que esta formulação não está disponível no mercado (13).

Levando em conta a relevância dos medicamentos *off label* em âmbito hospitalar e a escassez de estudos de estabilidade em solução aquosa de furosemida, este trabalho tem por objetivo avaliar a estabilidade de furosemida em solução aquosa no período de 60 dias.

Materiais e Métodos

Inicialmente foi realizado um levantamento de todas as derivações farmacêuticas realizadas na Farmácia Semi-Industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde todos os fármacos prescritos foram listados e destes se escolheu aqueles que, de acordo com a literatura, tem a possibilidade de se obter uma fórmula farmacêutica via oral líquida a partir de uma forma farmacêutica injetável. Assim foram selecionados 8 fármacos, todos preparados no HcPA (aciclovir, ácido fólico, clindamicina, furosemida, haloperidol, hidralazina, lorezepam e propranolol), destes apenas dois foram escolhidos, baseando-se na simplicidade e custo do método analítico para doseamento.

Os fármacos elencados foram furosemida e propranolol. Na segunda etapa, onde seria escolhido apenas um destes para o presente estudo de estabilidade aqui apresentado, o critério de escolha utilizado foi a frequência de prescrições. Foi realizado um levantamento de 6 meses (julho a dezembro/2012) e os resultados são apresentados na tabela 2. Com base nesse levantamento a furosemida foi selecionada, pois compreendeu 12,2% das preparações deste período, de um total de 1920 preparações.

Tabela 2: Preparações na Farmácia Semi Industrial-2012

	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Total
PROPANOLOL	5	6	6	4	1	0	22
FUROSEMIDA	48	46	30	31	45	34	234

A terceira etapa compreende obter uma formulação viável para administração via oral com uma concentração de 1mg/mL. Segundo Gilberto Barcelos de Souza (1), a formulação desenvolvida foi a seguinte:

Formulação Proposta:

Furosemida solução injetável 10 mg/mL-2mL4 ampolas

Água para injeção.....qsp 80 mL

Modo de Preparo

Transferir o volume das ampolas para proveta graduada. Observar antes cada ampola e verificar se a solução está límpida. Em porções geométricas adicionar água para injeção, homogeneizando a cada adição. Completar o volume para 80 mL.

Embalagem: frasco de vidro âmbar

Armazenamento: sob refrigeração

Etiqueta: proteger da luz.

Para preparação da formulação foram usados cálice graduado de 125 mL; bastão de vidro; seringa descartável; agulha descartável; furosemida injetável 10 mg/mL (Hypofarma®, lote: 12111158, validade: 10/2014); água para injeção (KabiPac®, lote: 74GA0276, validade: 12/2014); frasco de vidro âmbar de 100 mL; Capela de fluxo laminar vertical classe II (Biosafety, modelo 36208-E).

O pH das amostras, medido com sistema de fitas, foi $7,5 \pm 0,5$ e as amostras foram mantidas sob refrigeração em torno de $3,7 \text{ }^\circ\text{C}$. Cada amostra foi feita com intervalo de 30 dias por 60 dias.

A etapa quatro consiste na análise das amostras por CLAE conforme ensaio de doseamento descrito na FB 5. O doseamento das amostras procede conforme descrito no capítulo geral de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (15).

Preparação das Soluções

Fase móvel: tetrahidrofurano(THF), 150 mL : ác. acético glacial, 0,5 mL : água, 350 mL (30:0,1:70).

Diluyente: ác acético, 9 mL : acetonitrila, 200 mL : água, 200 mL(2:49:49).

Solução Padrão: Pesou-se 20,07 mg de furosemida (teor 100,8%, lote:AM20209064, validade: 28/09/2014) e diluiu-se a 50 mL. Diluiu-se uma alíquota de 5 mL desta solução foi novamente diluída a 50 mL em balão volumétrico compondo a solução final cuja concentração é de 40 µg/mL. Padronização externa.

Amostras:

1) Amostra 1 (tempo zero), 2(30 dias) e 3(60 dias): retirou-se uma alíquota de 1 mL do frasco da solução e diluiu-se a 25 mL em balão volumétrico a fim de obter uma concentração final de 40 µg/mL.

Após preparo das soluções estas foram submetidas ao ensaio de doseamento. Foi utilizado o sistema SHIMADZU, com bomba LC20AT, Desgaseificador DGU-20A3, forno CTO20A e detector UV de arranjo de diodos (DAD) SPD-M10Avp, com leitura em 272 nm e tempo de corrida de 20min. Os dados foram interpretados com o software LC-Solution. Foi utilizada coluna de octadecilsilano (Merck, LichRo CART®, Lichrospher® 100, RP18 (5µm) 4,6 x 100 mm).

A fase móvel foi degaseificada à vácuo associado a ultrassom.

O fluxo foi de 1 mL/min, a temperatura do forno de 30 °C e injeção da amostra manual com válvula Rheodyne 7725i (20 µL). Todas as amostras foram analisadas em duplicata.

Resultados

Um cromatograma de exemplo é apresentado na **Fig. 2** e os cromatogramas individuais estão no anexo 1.

Os cálculos foram feitos conforme a fórmula descrito em FB 5, *Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (5.2.17.4)* (15):

$$Ca = Cp (Ra/Rp)$$

Onde: Ca= concentração da amostra;

Cp= concentração padrão;

Ra= resposta (área ou altura) do pico da solução amostra (média);

Rp= resposta (área ou altura) do pico da solução padrão (média).

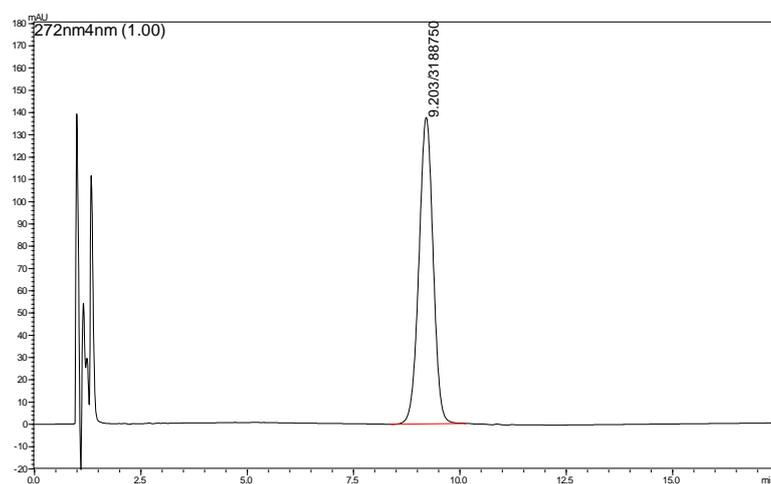


Figura 2: Cromatograma obtido para amostra de furosemida 40 µg/mL(pico 1)em 272nm.

Esta equação é utilizada nos casos onde a padronização é externa. Os resultados se encontram na tabela 3.

Foram feitas médias das áreas dos cromatogramas para cada amostra, e esta foi considerada Ra. O teor levou em conta o valor encontrado nos cálculos frente ao teor indicado no rótulo da furosemida utilizada como padrão (100,8%) e os valores de Ca encontrados em cada amostra.

A amostra do tempo zero foi considerada como concentração de partida, ou seja, 100%.

Tabela 3: Resultados dos cálculos com base nos dados cromatográficos.

	Amostra 1 (T Zero)	Amostra 2 (30dias)	Amostra 3 (60 dias)
Ra Área média	3614109	3439321	3449046
Ca µg/mL	45,5	43,29	43,41
Teor Calculado %	114,66	109,09	109,4
Teor Real %	100	95,14	95,41

Discussão

Os resultados mostram uma pequena variação entre as amostras com tempos de incubação diferentes. A amostra do tempo zero apresenta diferença significativa ($p=0,05$) das demais, em 30 e 60 dias.

Todas as amostras, inclusive a solução padrão, apresentam tempos de retenção idênticos que ficaram em torno de 9,2 minutos, comprovando a presença de furosemida em solução. As áreas dos picos também tem pouca variação e tem relação direta com a concentração das amostras.

O índice de pureza obtido para o padrão pelo detector DAD foi superior a 0,999 (Fig. 4, Anexo 1), indicando que não havia interferência na quantificação do pico.

Um pequeno pico aparece no tempo de retenção de 2,8 minutos, que pode ser um adjuvante adicionado à formulação. Para confirmar a suspeita se pode sugerir que se investiguem, posteriormente, os componentes da fórmula. Pode-se pressupor que não se trata de um produto de degradação pois ele está presente mesmo na amostra do tempo zero. Se este pico fosse algum produto de degradação, poderíamos supor que sua área aumentaria com o passar do tempo, principalmente do tempo zero para os demais, onde houve uma redução de cerca de 5% do teor.

Observando os cromatogramas é possível observar pequenos picos no tempo morto, os quais não aparecem na corrida do padrão secundário, que sugere alguma substância característica nas amostras vindas da Hypofarma, que também são constantes e podem indicar adjuvantes de formulação.

Nas condições em que este trabalho foi executado, cabe citar que algumas alterações podem contribuir com resultados mais precisos, como por exemplo:

1. Preparar todas as soluções mãe em duplicata no mesmo dia e hora e realizar a leitura em CLAE conforme as amostra completam 30 dias de incubação. A preparação de todas as amostras juntas minimiza alterações na preparação no aspecto inter-dia.
2. Fazer simultaneamente uma análise da amostra direta da ampola, anterior ao procedimento de diluição, para verificar se as variações encontradas não estão relacionadas com a vidraria utilizada, que não é volumétrica/aferida.
3. Fazer o experimento por um tempo superior, pelo menos por 90 dias.
4. Fazer o controle do pH das soluções e análise microbiológicas.

São válidas as sugestões pois há outros fármacos com os quais podem ser feitos estudos de estabilidade, partindo-se de soluções injetáveis, tais como propranolol, aciclovir, clinamicina, haloperidol, hidralazina e lorazepan.

Vale dizer que se tratando de medicamentos *off label*, torna-se interessante que haja um resultado com laboratórios diferentes e lotes diferentes, já que reflete a realidade da rotina de trabalho. É importante lembrar que este trabalho se baseia nas amostras de furosemida solução injetável de um determinado laboratório farmacêutico, sendo necessário ensaios posteriores com outras especialidades farmacêuticas para determinar a estabilidade da furosemida em solução quando se trabalha em condições onde há variação de procedência da ampola para preparo da solução mãe.

Outros trabalhos podem ser desenvolvidos a partir deste, pois outros fármacos também podem originar soluções aquosas a partir de solução injetável, possibilitando uma melhor administração via oral ao paciente e facilitando a rotina da manipulação, desde que haja estudos complementares confirmando sua estabilidade em solução.

Conclusão

Medicamentos *off label* são amplamente utilizados no âmbito hospitalar, assim mudanças na posologia e na via de administração de determinados fármacos são de interesse. Este trabalho demonstrou que a furosemida em solução aquosa não apresenta produtos de degradação e mantém, com variação aceitável, sua concentração inicial, desde que armazenadas protegidas da luz, pH entre 7,0-7,5 e sob refrigeração, por até 60 dias.

Referências

1. Souza, Gilberto Barcelos; Manipulação Magistral de Medicamentos em Pediatria, 2ª Edição. São Paulo:Pharmabooks;2003.
2. Vargas, F. Photodegradation and phototoxicity studies of furosemide. *Journal of Photochemistry and Photobiology*.1998; 42:219-225.
3. Goodman, L.; Gilman, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. In: Edwin K. Jackson, editor. Diuréticos. 10ª ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 579-81.
4. Royal Pharmaceutical Society, editors. Martindale: The Complete drug Reference. 37ªed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
5. Rang, H.P., Dale M.M. Farmacologia. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
6. Ministério da Saúde Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos . FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, RENAME 2010, 2ª Ed., Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.
7. Novembre, Elio. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide in exercise-induced asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.1995;96:906-09.
8. Dias, I. L.T. Metodologias Analíticas para Determinação da Furosemida. *Lecta*. 2004; 22:19-26.
9. Santos, C. A. Stability of Furosemide and Aminophylline in Parenteral Solutions. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*. 2011;47:89-96.
10. United States Pharmacopeial Convention, the United States Pharmacopeia, USP, 31ª ed. VII, 2008.
11. Hans, B. Photodegradation and Hydrolysis of Furosemide and Furosemide Esters in Aqueous Solutions. *International Journal of Pharmaceutics*. 1988; 42: 217-24.

12. Jeffrey L. Segar; Neonatal Diuretic Therapy: Furosemide, Thiazides and Spironolactone ; Clinics in Perinatology. 2012;39:209-20.
13. Ferreira, L.A. Medicamentos *Off Label* e não Licenciados na Pediatria:Uma revisão da Literatura.Revista Eletrônica de Farmácia. 2011; 8 (3):114-26.
14. Santos, L. Medicamentos Potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário [dissertação].Porto Alegre (RS):UFRGS;2009.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Farmacopéia Brasileira. 5º Ed. Brasília DF: ANVISA; 2010.

ANEXO 1

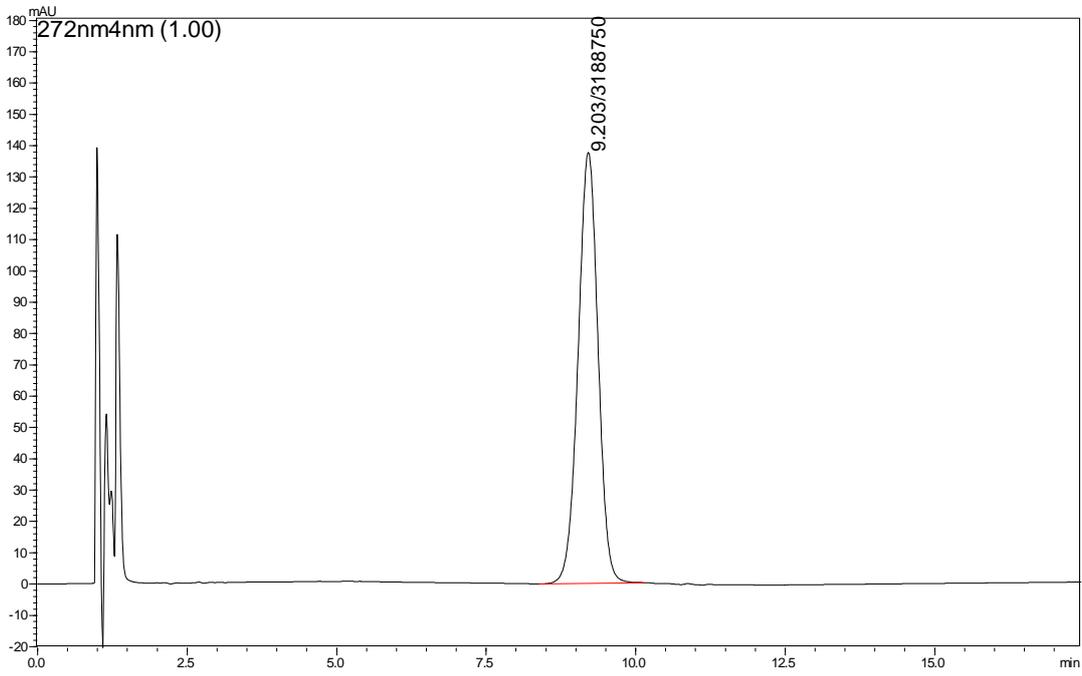


Figura 2: Padrão Secundário replica 1.

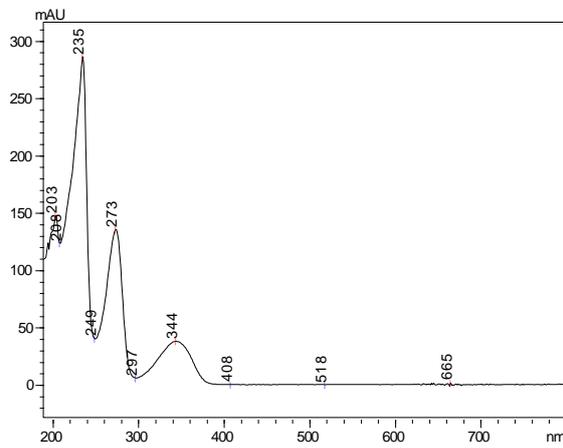


Figura 3: Espectro UV do padrão secundário mostrando perfil da furosemida.

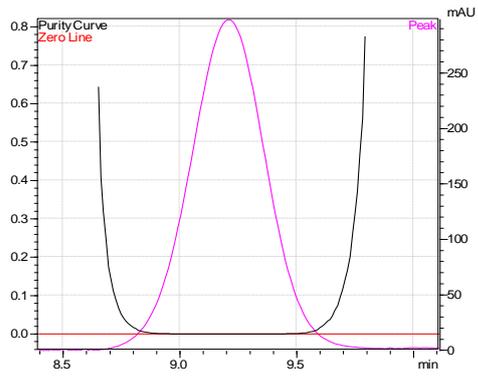


Figura 4: índice de pureza (0,999) padrão secundário.

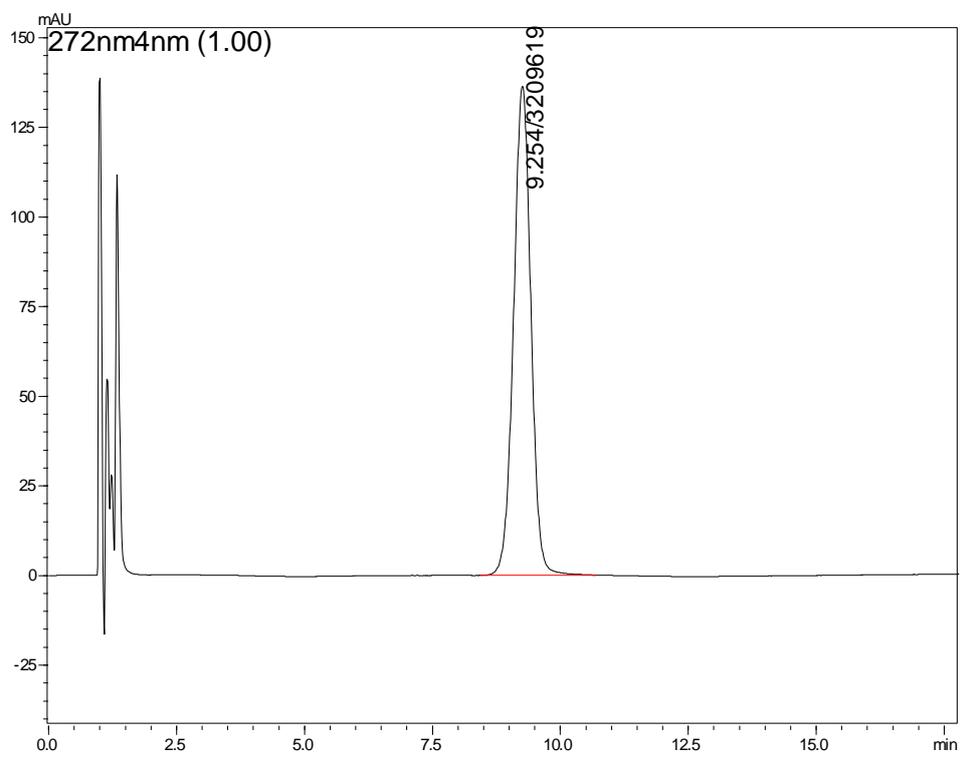


Figura 5: padrão secundário replicação 2

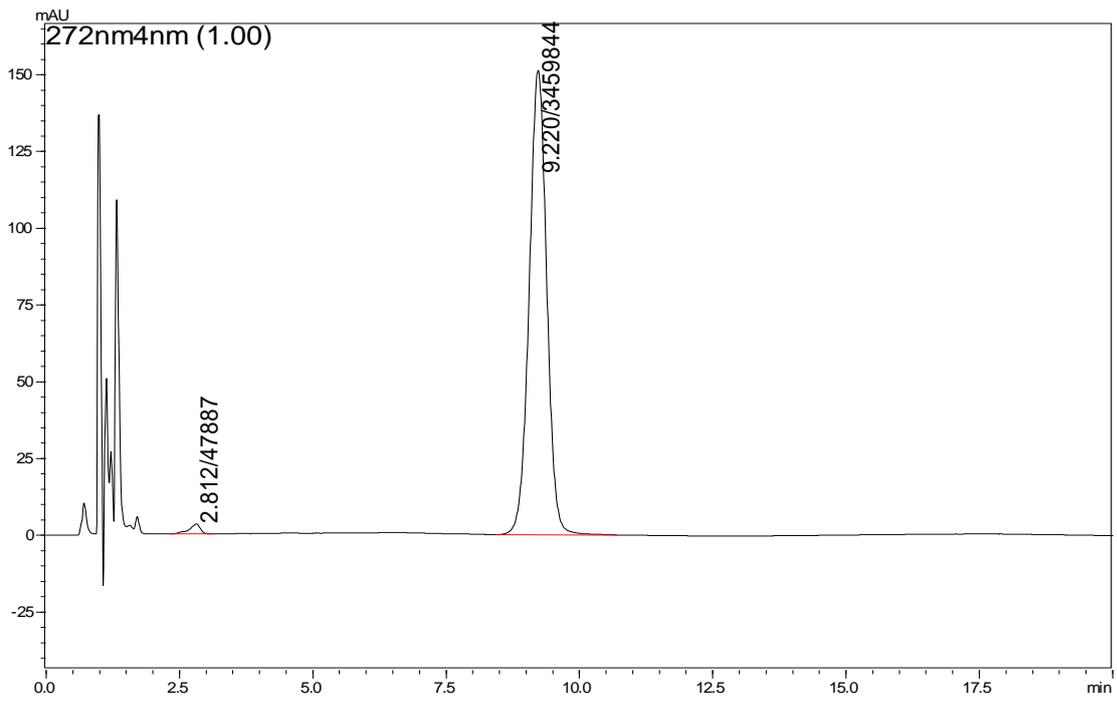


Figura 6: Amostra 1(tempo zero) replica 1

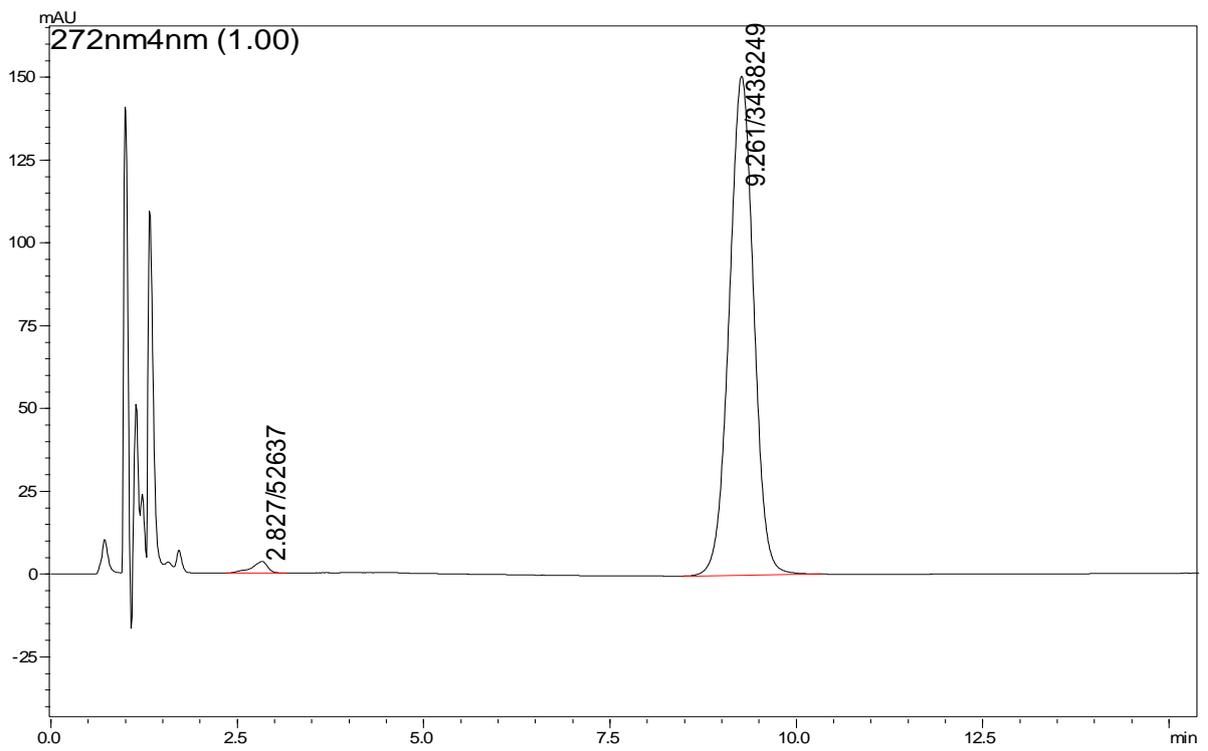


Figura 7: Amostra 1(tempo zero) replica 2

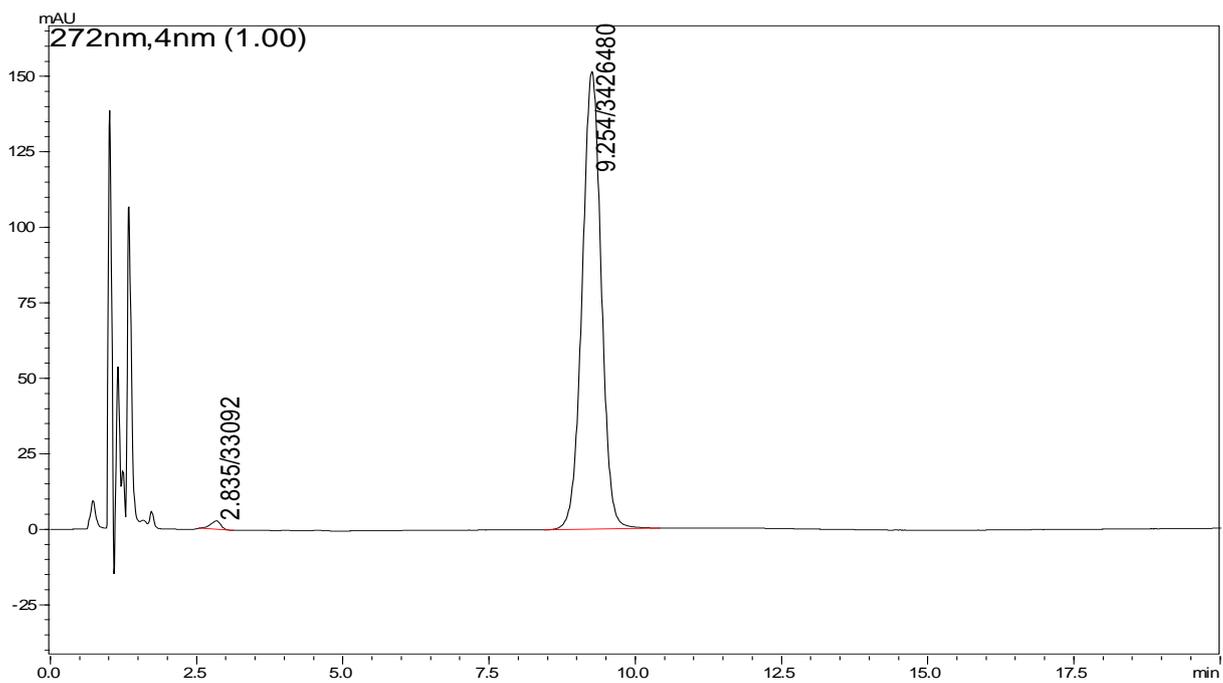


Figura 8: Amostra 2 (30 dias) replica 1

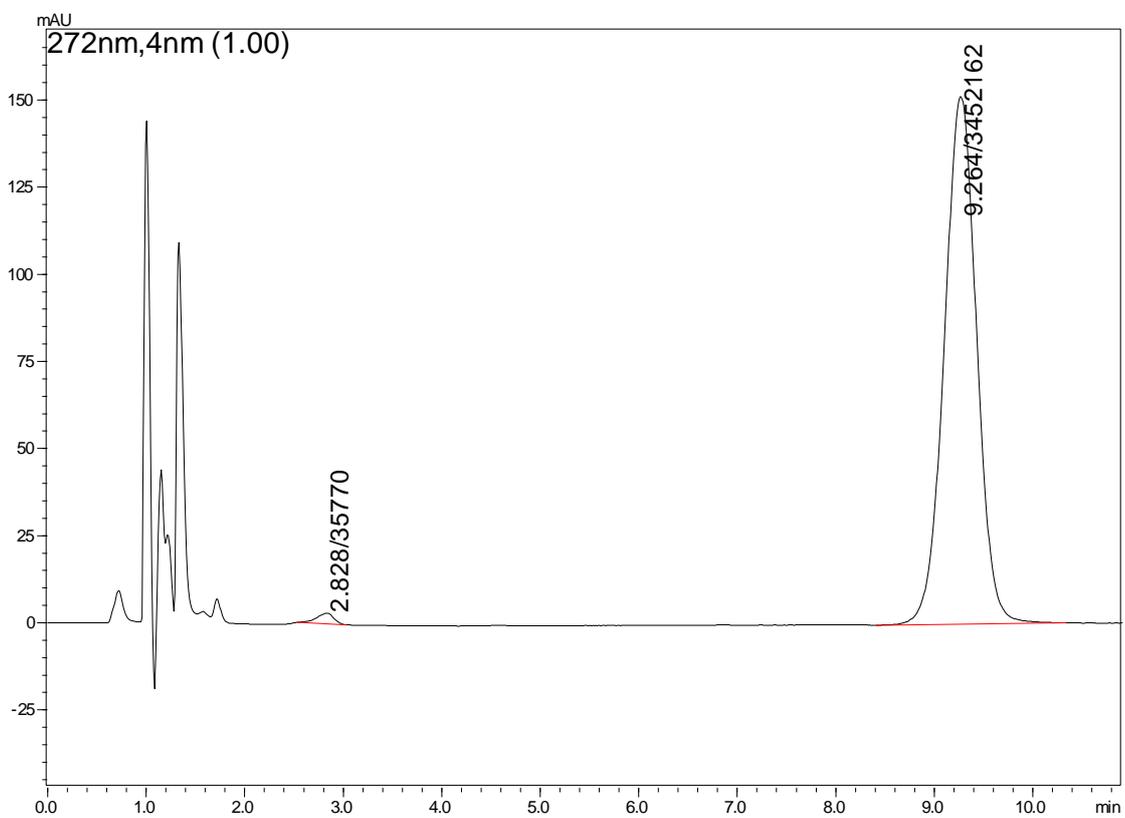


Figura 9: Amostra 2(30 dias) replica 2

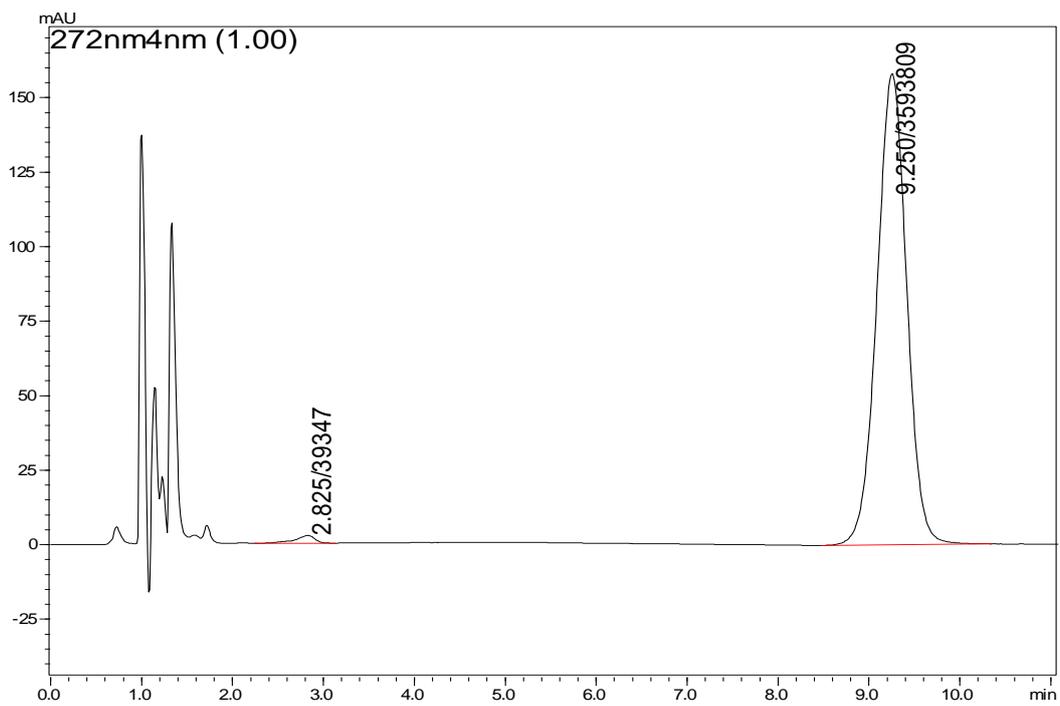


Figura 10: Amostra 3 (60 dias) replica 1

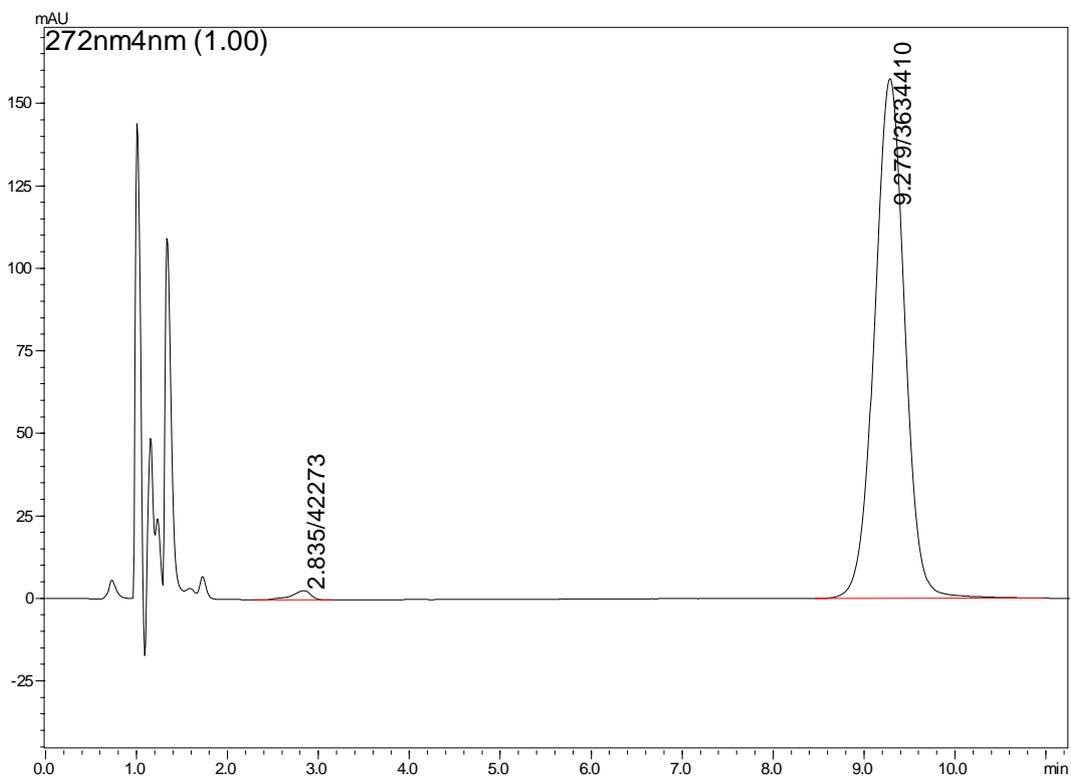


Figura 11: Amostra 3(60 dias) replica 2

Revista HCPA

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

A Revista HCPA tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde. Além dos números regulares, a Revista HCPA publica o suplemento da Semana Científica do HCPA. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista.

A Revista HCPA apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde

(OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). 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>. Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para a Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). O conteúdo do material enviado para publicação na Revista HCPA implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. 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. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de submissão de artigos da revista.

Forma e preparação de artigos

SÃO ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências. 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.

Artigos Originais

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão.

Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico "Método", informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e abstract (Background, Methods, Results and Conclusion). Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de cinco figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

Comunicações Breves

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse na área da saúde, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências.

Artigos de Revisão

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras com um total de três tabelas ou figuras. Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado e uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

Relatos de Casos

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras, com um total de três tabelas ou figuras e, no máximo, 25 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (p. ex.: identificação do paciente, queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares, exame físico e exames complementares) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos.

Imagens Diagnósticas

Imagens elucidativas de situações médicas, com 2 a 3 imagens (mínimo de 300 dpi), acompanhadas de um texto de, no máximo, 20 linhas, sem referências.

Cartas

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: o texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor, revisor ou editor 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, autoria ou editoração. Autores e pareceristas do processo de revisão devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isso se estende para editoriais e artigos de revisão, e deve ser feito 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. Conflitos de interesse podem ocorrer quando o parecerista que revisa um artigo tem alguma forma de relacionamento com um ou mais dos autores. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

Pareceristas devem recusar artigos para os quais eles se julguem incapazes de revisão não tendenciosa.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Pacientes

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 comprometem 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 ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 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 CONEP, se aplicável. Ensaios clínicos realizados no Brasil devem ser registrados no SISNEP – Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, através do website <http://portal.saude.gov.br/sisnep/>. Ensaios clínicos realizados em qualquer país podem ser registrados em diversas instituições, como o website <http://www.clinicaltrials.gov/>, iniciativa do *U.S. National Institutes of Health*.

PREPARO DO ARTIGO

Já possui um Login/Senha para a Rev HCPA? ACESSO Não tem Login/Senha? CADASTRO DE USUÁRIOS

O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão, como também para verificar o estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Não usar abreviaturas. Deve-se apresentar a versão do título abreviado para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do setor ou unidade da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço eletrônico; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, o ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se 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. Os resumos devem identificar objetivos, métodos, resultados e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). 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, fornecidos 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>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Texto: 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 (númerosíndices). As referências devem ser citadas no texto entre parênteses, conforme o exemplo: Referência (1).

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, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

Figuras e gráficos: Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução - 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.

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.

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 mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. devem vir antes das referências bibliográficas.

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; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

A lista de referências deve seguir os exemplos abaixo:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

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

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

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

Artigos sem nome do autor

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

Livros no todo

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

Capítulos de livro

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

Livros em que editores (organizadores) são autores

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

Teses

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

Trabalhos apresentados em congressos

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

Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), disponível na Internet, May 2009.

Requisitos técnicos

Arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, 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.