

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO  
INSTITUTO DE SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA

Ana Julia Parizzi Simonetto

TOXICIDADE DO PARACETAMOL

Passo Fundo  
2022

Ana Julia Parizzi Simonetto

## TOXICIDADE DO PARACETAMOL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Instituto da Saúde da Universidade de Passo Fundo, como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, sob orientação da Profa. Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó.

Passo Fundo  
2022

# TOXICIDADE DO PARACETAMOL

Ana Julia Parizzi Simonetto

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 12 de dezembro de 2022

## **BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Luciana Grazziotin Rossato Grandó  
(orientadora)

Profa. Ma. Jéssica Nardi

Profa. Dra. Charise Dallazem Bertol

## RESUMO

O paracetamol é um dos medicamentos mais presentes nas casas brasileiras devido sua boa resposta terapêutica, mas principalmente por se tratar de um fármaco com baixo custo e de fácil acesso. Além disso, é o fármaco mais receitado pela comunidade médica pediátrica. No entanto, seu uso indiscriminado e sem orientação profissional pode acarretar em intoxicações e danos severos à saúde. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é revisar a toxicidade do paracetamol. O levantamento foi realizado na base de dados PUBMED, utilizando “acetaminophen AND toxicity”, como descritores e selecionados 13 artigos publicados nos últimos 5 anos. O paracetamol é um medicamento seguro e eficaz, quando utilizado da forma correta e condizente com as recomendações. Mas em superdosagens demonstra lesões graves ao fígado. E embora exista essa possibilidade, a linha de tratamento com NAC para esses casos, se mostra muito eficaz em toda a população, independentemente da idade. Ademais, o carvão ativado se mostra um grande aliado na diminuição da absorção do fármaco, reduzindo significativamente o seu potencial tóxico.

Palavras-chave: Carvão Ativado. Intoxicação. NAC. Paracetamol. Tratamento.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 CARACTERIZAÇÃO DA INTOXICAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
<b>4 MANEJO DA INTOXICAÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>5 SEGURANÇA PEDIÁTRICA .....</b>	<b>12</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>14</b>
<b>ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA .....</b>	<b>17</b>

Trabalho redigido na forma de artigo científico, segundo as normas estabelecidas pela revista *Journal of Medical and Biological Sciences* (Anexo 1)

## 1 INTRODUÇÃO

O acetaminofeno ou N-acetil-*p*-aminofenol, popularmente conhecido como Paracetamol, é amplamente utilizado como analgésico e antipirético <sup>1</sup>. Por pertencer à classe dos medicamentos isentos de prescrição, seu uso indiscriminado tem sido uma das causas mais frequentes de intoxicação por fármacos em escala mundial <sup>1</sup>. O amplo acesso às farmácias brasileiras facilita a aquisição dos medicamentos isentos de prescrição, que são expostos de maneira atrativa aos consumidores, os incentivando a comprar, muitas vezes sem recomendação e orientação de uso adequado. Neste contexto, o paracetamol é um dos medicamentos mais encontrados nas residências brasileiras <sup>2</sup>.

Para se assegurar uma boa eficácia e segurança, o paracetamol deve ser utilizado nas doses recomendadas, ou seja, 15 mg/Kg/dose (no máximo 1000 mg por dose administrada) não podendo ser ultrapassado o limite de 90 mg/kg/dia (máximo de 4 g/dia) <sup>3</sup>. No entanto, aproximadamente 6% dos indivíduos adultos ingerem doses superiores a 4 g/dia, dentre eles, 30 mil são hospitalizados com quadros de intoxicação por paracetamol <sup>4</sup>. Cerca da metade dos casos são acidentais e 17% deles acabam evoluindo para lesão hepática <sup>4</sup>. Além disso, pesquisas demonstram que pacientes que já possuem dores recorrentes e intensas, tendem a abusar desse medicamento de livre acesso, ocasionando novos casos de intoxicação por paracetamol e, conseqüentemente, hospitalizações <sup>5</sup>.

Nos Estados Unidos, no ano de 2013, o paracetamol foi responsável por 10% das intoxicações fatais e na Romênia é o medicamento mais comum em tentativas de suicídio entre os jovens. Já quando se trata do Brasil, a cada 13 casos de envenenamento não intencional por medicamentos, 2 são por paracetamol <sup>6</sup>.

Nesse sentido, este trabalho tem como objetivos revisar a toxicidade do paracetamol, segurança pediátrica e manejo da intoxicação.

## 2 CARACTERIZAÇÃO DA INTOXICAÇÃO

O metabolismo do paracetamol ocorre majoritariamente no fígado, envolvendo três vias, sendo elas a conjugação com sulfato, conjugação com glucoronídeo e oxidação pela enzima do sistema citocromo P450 (figura 1) <sup>7</sup>.

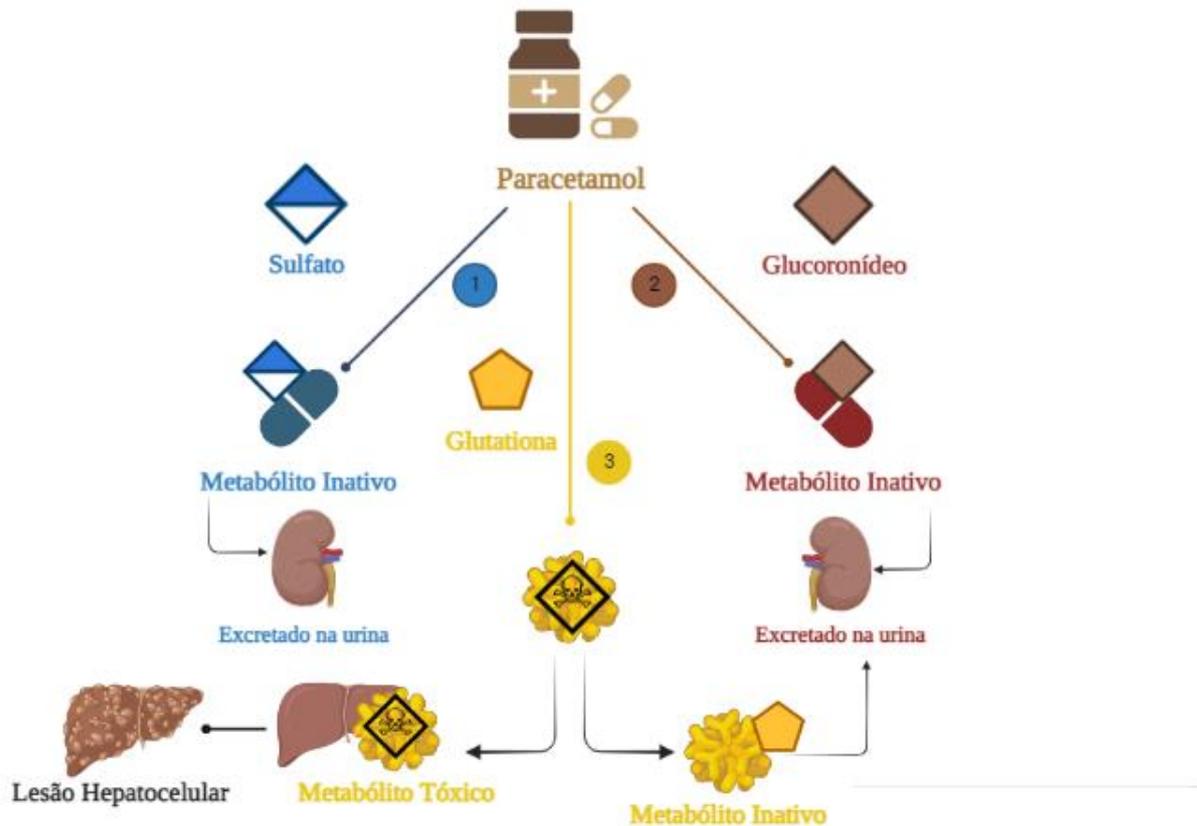
Pelas vias de conjugação, acontece a catalisação do paracetamol ao transferir um grupo sulfo ou o grupo glucuronosil do UDP ácido glucorônico para a molécula alvo, o deixando hidrossolúvel e facilitando a excreção pela urina sem dano ao órgão. Esta forma de metabolização corresponde a 90% das reações <sup>8</sup>.

Ao que se refere à oxidação pela enzima do sistema CYP450, a isoenzima com papel fundamental na biotransformação do paracetamol é a CYP2E1 *in vivo*, a qual é reponsável pela mediação do metabólito tóxico, N-acetil-p-benzoquinona-imina, também conhecida como NAPQI. Em doses terapêuticas a formação deste metabólito ocorre em baixa percentagem, ou seja, entre 5 a 10% <sup>8,10</sup>.

Essa mediação promovida pela isoenzima CYP2E1 consiste na conjugação da NAPQI com a glutathione (GSH). Uma vez que estão ligados, formam o ácido mercaptúrico, sendo possível a excreção por via renal <sup>7,9,10</sup>.

Essas vias asseguram a completa metabolização do paracetamol, até mesmo para pacientes que passaram por procedimento de ressecção hepática e fizeram a analgesia pós-operatória com esse medicamento. Reforçando que em doses terapêuticas, se trata de um medicamento efetivo e seguro <sup>11</sup>.

Figura 1: Ilustração da metabolização do paracetamol.

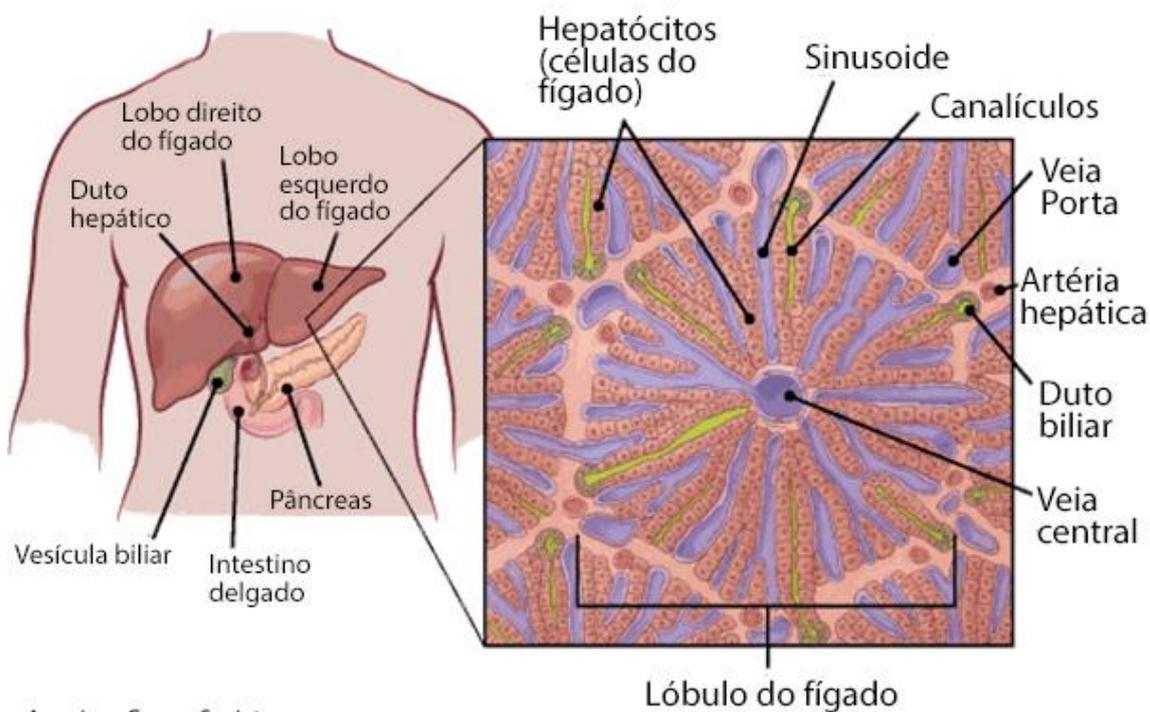


Fonte: o autor.

No entanto, quando há uma superdosagem de paracetamol, existe uma sobrecarga nas vias de sulfonação e glucoronidação, gerando uma maior formação de NAPQI e consequentemente consumo excessivo de GSH. Quando cerca de 80% da GSH endógena foi consumida, o metabólito tóxico fica livre para se ligar aos componentes celulares, levando a necrose celular <sup>3</sup>.

A lesão hepatocelular ocorre na parte mais interna do lóbulo hepático (figura 2), local onde a concentração da isoenzima CYP2E1 é maior. Por essa razão, também é onde acontece a maior formação de NAPQI, uma vez que é produto da metabolização da CYP450. Sendo assim, o metabólito tóxico – NAPQI se liga às proteínas mitocondriais causando falência energética do órgão <sup>12</sup>.

Figura 2: Ilustração da zona interna do fígado.

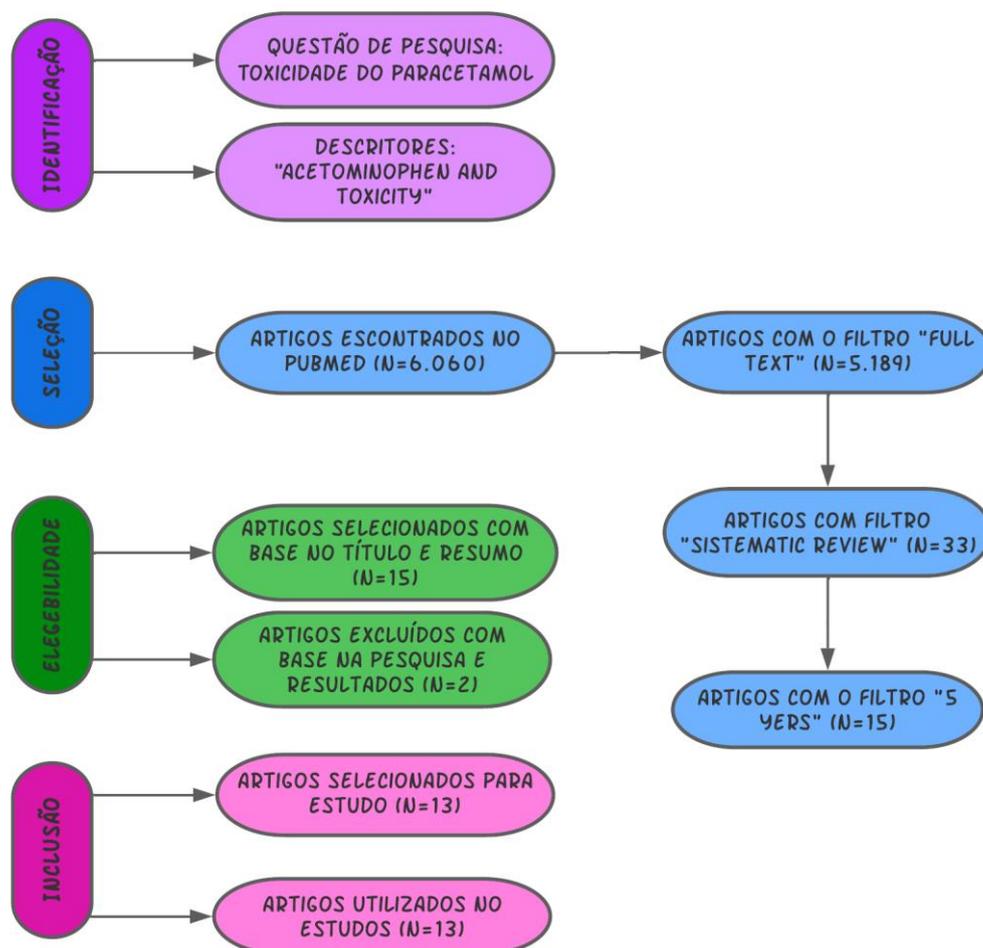


Fonte: American Cancer Society<sup>13</sup> (2019).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os artigos científicos foram selecionados através de um levantamento na base de dados PUBMED no dia 02 de setembro de 2022, utilizando “acetaminophen AND toxicity”, como descritores. Foram filtrados apenas revisões sistemáticas disponíveis em inglês e com abrangência temporal de 5 anos. O tratamento de dados encontra-se pormenorizado na figura 3.

Figura 3: Fluxograma de seleção de artigos.

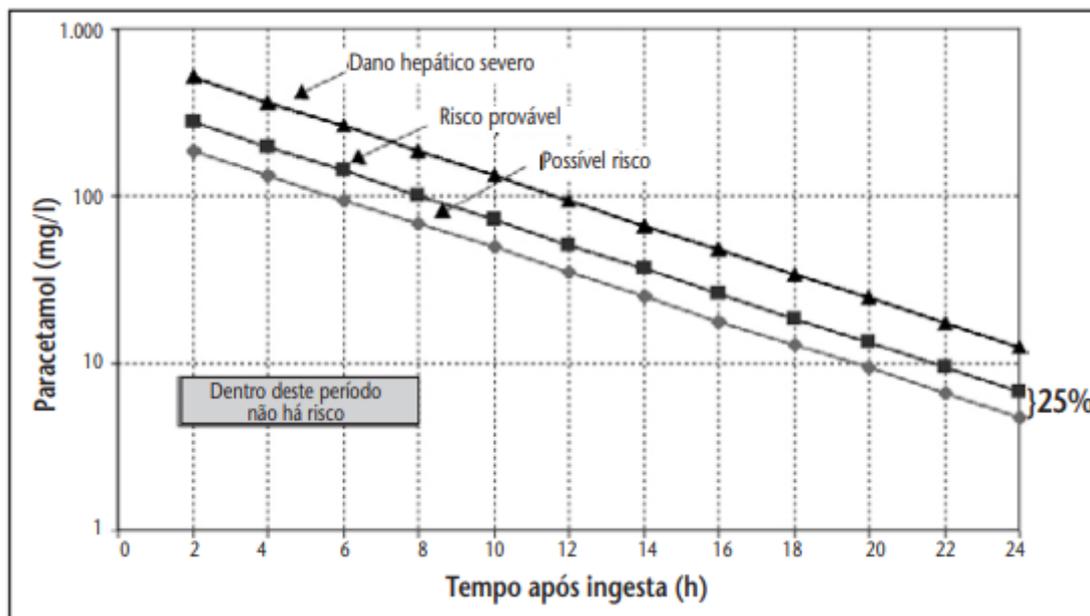


Fonte: o autor.

#### 4 MANEJO DA INTOXICAÇÃO

É possível analisar a concentração plasmática de paracetamol e determinar o risco de hepatotoxicidade através do Nomograma de Rumack-Matthew (figura 4). É capaz de indicar se o antídoto deve ser administrado, calculando o intervalo transcorrido desde a ingestão da superdose até a coleta de sangue <sup>14</sup>.

Figura 4: Nomograma de Rumack-Mattew.



Fonte: Sebben et al <sup>14</sup> (2010).

Estudos observacionais investigaram o efeito do carvão ativado na absorção do paracetamol. Indivíduos que receberam carvão ativado dentro de duas horas após a ingestão são menos propensas a ter uma concentração tóxica de paracetamol. 15% das pessoas que receberam o carvão ativado tiveram uma concentração de paracetamol acima de 150 mg/mL na linha de tratamento com o nomograma de quatro horas. Em comparação, cerca de 41% das pessoas que não receberam o carvão ativado, estavam com um nível acima da mesma linha <sup>15</sup>. Comparando pacientes que fizeram uso de carvão ativado dentro de 4h após a superdosagem de paracetamol com os pacientes que não fizeram o uso de carvão ativado a chance de melhora do quadro da intoxicação com o carvão ativado é significativa. Estima-se uma chance de menos de 1% do quadro evoluir para lesão hepática severa ao fazer uso de carvão ativado <sup>16</sup>. Além disso, pacientes que usam o carvão ativado, diminuem as chances de desenvolver metemoglobinemia, condição em que a hemácia está em sua forma oxidada e não se liga mais com o oxigênio, contribuindo com a falência do fígado <sup>17</sup>. Logo, é possível afirmar que, se administrado no intervalo correto, o carvão ativado pode diminuir significativamente a absorção de paracetamol, diminuindo a ocorrência de hepatotoxicidade <sup>15,16</sup>.

Embora exista uma investigação de novos possíveis fármacos a serem utilizados na intoxicação por paracetamol como Calmangafodipir, a NAC ainda se mostra a mais

eficaz, uma vez que é uma precursora de GSH. Ela promove uma reposição de GSH no organismo, sendo possível a transformação no metabólito tóxico em ácido mercaptúrico, facilitando a excreção<sup>18,19</sup>.

Seguindo o Protocolo de Prescott, a dose de NAC é determinada através do peso do paciente. Os valores estabelecidos são de 150 mg/kg em infusão lenta de 15 minutos na primeira dose. Em sequência, na segunda dose, são 50 mg/kg por 4h. Por fim, a dose final corresponde a 100 mg/kg durante 16h<sup>20</sup>.

Portanto, a NAC é capaz de reduzir a taxa de lesão hepática e tem menos efeitos adversos em relação a outros antídotos, como Dimercaprol e Cisteamina que também possuem capacidade de repor as reservas de GSH. Ademais, pode ser administrada em pacientes que já possuem dano hepático sem comprometê-lo mais<sup>15</sup>.

## **5 SEGURANÇA PEDIÁTRICA**

O paracetamol é o único fármaco recomendado para o tratamento de febre em recém-nascidos e crianças lactentes. Se administrado em doses recomendadas, não é associado a lesão hepática<sup>21,22</sup>. No entanto, existe uma maior chance de hepatotoxicidade em relação aos adultos, uma vez que a farmacocinética parece diferente em neonatos e lactentes. Isto é, a meia vida de eliminação é maior, saturando as vias comuns de metabolização (glucuronidação e sulfonação), permanecendo os metabólitos tóxicos, como NAPQI, livres e esgotando rapidamente a reserva de GSH, ocasionando dano mitocondrial ao órgão<sup>21,23,24</sup>. A hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol é um assunto relevante em pediatria considerando que, em países desenvolvidos, dentre os diagnósticos de insuficiência hepática aguda pediátrica, a causa mais frequente foi intoxicação por paracetamol. Já em países em desenvolvimento, o paracetamol fica em segundo lugar, perdendo apenas para Hepatite A<sup>25</sup>.

Em 2017, houve 35.090 casos relatados de crianças e adolescentes com intoxicação por paracetamol não intencional nos Estados Unidos. Entre eles, cerca de 22% fez tratamento com NAC<sup>24</sup>.

O tratamento para intoxicações na comunidade pediátrica também é NAC, mas deve respeitar a dose limite de 150 mg/Kg. Geralmente, é possível recuperar a saúde do bebê sem qualquer sequela, se feita intervenção com o antídoto dentro de 8 a 10h após a

overdose <sup>21,24</sup>. Ademais, se a criança for cooperativa, pode ser administrado carvão ativado dentro de 1h após a ingestão, mas em crianças recém-nascidas e lactentes é de difícil administração, podendo em alguns casos ocorrer aspiração para o pulmão <sup>21</sup>.

Em pediatria, o paracetamol é considerado como o mais seguro quando utilizado conforme as instruções e em doses terapêuticas recomendadas <sup>23</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

O paracetamol se mostra um medicamento seguro e eficaz quando utilizado de forma recomendada e dentro das faixas terapêuticas. No entanto, em casos de intoxicação, o carvão ativado demonstrou ser um grande aliado na diminuição dos níveis de absorção do fármaco e a NAC ainda é o antídoto de primeira escolha, tanto em pacientes adultos, como pediátricos.

## REFERÊNCIAS

1. Vieira AL, França GG. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. *Rev Acadêmica Osvaldo Cruz*. 2015;12.
2. Brayner NF, Silva AAS, Almeida FR. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. *Rev Científica da FASETE*. 2018;1:138–53.
3. Oliveira RJD, Carvalho F, Bastos MDL. Toxicologia Forense. In: *Paracetamol E Outros Analgésicos Não Opioides*. 1º. Lisboa: Pactor; 2015. p. 169–86.
4. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(3):341–8.
5. Kim J, Kinney K, Nyquist M, Capellari E, Vordenberg SE. Factors that influence how adults select oral over-the-counter analgesics: A systematic review. *J Am Pharm Assoc*. 2022;1113–23.
6. Magalhães AFA, Caldas ED. Underreporting of fatal poisonings in Brazil – A descriptive study using data from four information systems. *Forensic Sci Int*. 2018;287:136–41.
7. Sato JM. LFM-Paracetamol. *Bula do Prof*. 2015;1–8.
8. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89(2):193–9.
9. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174–87.
10. Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. Acetaminophen overdose in children. 2012;184(13):1492–6.
11. Murphy V, Koea J, Srinivasa S. The efficacy and safety of acetaminophen use following liver resection: a systematic review. *Hpb*. 2022;24(1):1–8.
12. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016;109:119–31.

13. American Cancer Society. What Is Liver Cancer? Am Cancer Soc. 2019;(November 2009):1–6.
14. Sebben VC, Lugoch R de W, Schlinker CS, Arbo MD, Vianna RL. Validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade para quantificação sérica de paracetamol. J Bras Patol e Med Lab. 2010;46(2):143–8.
15. Chiew A, Gluud C, Brok J, Buckley N. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:16–29.
16. Hoegberg LCG, Shepherd G, Wood DM, Johnson J, Hoffman RS, Caravati EM, et al. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. Clin Toxicol. 2021;59(12):1196–227.
17. Sahu KK, George S V, Siddiqui AD. Systematic review of methemoglobinemia in acetaminophen poisoning. QJM An Int J Med. 2022;115(9):575–81.
18. Mullins ME, Yeager LH, Freeman WE. Metabolic and mitochondrial treatments for severe paracetamol poisoning: a systematic review. Clin Toxicol. 2020;58(12):1284–96.
19. Avau B, Borra V, Vanhove AC, Vandekerckhove P, De Paepe P, De Buck E. First aid interventions by laypeople for acute oral poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(12).
20. Bateman DN. Changing the Management of Paracetamol Poisoning. Clin Ther [Internet]. 2015;37(9):2135–41. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.07.012>
21. Locci C, Cuzzolin L, Capobianco G, Antonucci R. Paracetamol overdose in the newborn and infant: a life-threatening event. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(6):809–15.
22. Gabrielli S, Langlois A, Ben-Shoshan M. Prevalence of Hypersensitivity Reactions in Children Associated with Acetaminophen: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176(2):106–14.
23. Cendejas-Hernandez J, Sarafian JT, Lawton VG, Palkar A, Anderson LG, Larivière V, et al. Paracetamol (acetaminophen) use in infants and children was never shown to be safe for neurodevelopment: a systematic review with citation

- tracking. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1835–57.
24. Raina R, Grewal MK, Blackford M, Symons JM, Somers MJG, Licht C, et al. Renal replacement therapy in the management of intoxications in children: recommendations from the Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (PCRRT) workgroup. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2427–48.
  25. Berardi G, Tuckfield L, DelVecchio MT, Aronoff S. Differential Diagnosis of Acute Liver Failure in Children: A Systematic Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(6):501–10.

## ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA

### Diretrizes para Autores

#### 1 NORMAS EDITORIAIS

**1.1** - Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

**Editorial** – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

**Artigos originais** – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de divulgação** – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de revisão** – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

**Casos clínicos** – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

**Resenhas** – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

**Conferências e relatos de experiências inovadoras** – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

**Carta ao editor** – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

**1.2** - Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

**1.3** - A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

**1.4** - Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

**1.5** - Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

**1.6** - A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

**1.7** - Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

**1.8** - A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura.

Os coautores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

### **1.9 - Submissão de artigos *online*:**

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. A submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e coautores inscritos.

## **2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS**

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver:

**2.1** - Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado.

**2.2** - As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excel, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital. As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em slides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

**2.3** - As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).

**2.4** - Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

**2.5** - As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

**2.6** - Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

**2.7** - No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em **2.7.1** a **2.7.2**, **na mesma ordem** em que seus elementos se apresentam a seguir.

**2.7.1 - Elementos pré-textuais:**

**a) Cabeçalho**, em que devem figurar:

→ O título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;

→ O(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e *e-mail* do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

**b) Resumo (português) e Abstract (Inglês):** apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua espanhol ou francês mesmo procedimento.

**c) Palavras-chave e Keywords:** palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5) e constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

**2.7.2 Texto1:**

**a) Introdução:** deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

**b) Materiais e métodos:** as descrições dos métodos usados devem ser suficientemente claras para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

**c) Resultados:** devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

**d) Discussão:** deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

**e) Conclusões:** devem estar baseadas no próprio texto.

### 2.7.3 Elementos pós-textuais:

**a) Referências:** devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas **em ordem numérico crescente** (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o **sistema numérico sobrescrito** and interfere with the bacterial system and tissue system.”<sup>3,4,7-10</sup> **ou alfanumérico um autor** Gatewood<sup>31</sup> (2012), **dois autores** Cotti, Santos<sup>12</sup> (2016), três autores Azer, Safi, Almeida<sup>23</sup> (2011) e mais que três autores Silva et al.<sup>15</sup> (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em

andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os **elementos essenciais** das referências, a saber:

#### **Sobrenomes com grau de parentesco**

Santos R Neto

#### **Sobrenomes com prefixo**

Di Credo R

#### **Sobrenomes Hispânicos**

Alvarez Alduan NA

→ Para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs.: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, doi (se houver).

Ex 1: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 July 25;347(4):284-7.

→ Para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginação.

Ex. 1

Santos DR. Gestão da inovação tecnológica. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.

→ Para **trabalhos acadêmicos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação. cidade de publicação, instituição, ano de publicação. página.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

→ Para **trabalhos apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão *In: numeração do evento* e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.

Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: Resumo do 25th Simpósio

Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2017.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

**b) Agradecimentos** (quando houver).

**c) Data de entrega dos originais** à redação da Revista.