

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

Brenda Katelyn Viegas da Rosa

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO POR MICRORGANISMOS RESISTENTES A
BETA-LACTÂMICOS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS DE UM HOSPITAL
REFERÊNCIA EM PORTO ALEGRE: UMA ANÁLISE ATRAVÉS DE BANCO DE
DADOS DOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

Porto Alegre

2023

Brenda Katelyn Viegas da Rosa

**INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO POR MICRORGANISMOS RESISTENTES A
BETA-LACTÂMICOS EM TRANSPLANTADOS RENAIIS DE UM HOSPITAL
REFERÊNCIA EM PORTO ALEGRE: UMA ANÁLISE ATRAVÉS DE BANCO DE
DADOS DOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

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.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Viegas da Rosa, Brenda Katelyn
Infecção do trato urinário por microrganismos resistentes a beta-lactâmicos em transplantados renais de um hospital referência em porto alegre: uma análise através de banco de dados dos últimos 10 anos / Brenda Katelyn Viegas da Rosa. -- 2023.
25 f.
Orientadora: Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto.

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

1. beta-lactâmicos. 2. resistência. 3. transplante. 4. urocultura. I. da Silva Pitombeira Rigatto, Maria Helena, orient. II. Título.

RESUMO

As infecções urinárias são ocasionadas principalmente por bactérias que ascendem do trato urinário inferior e quando não diagnosticadas e tratadas de forma adequada, podem evoluir para outras doenças mais graves. Os transplantes renais foram a modalidade pioneira no país e possuem o propósito de prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A infecção do trato urinário é de extrema relevância clínica devido ao risco de perda do transplante, uma vez que pode acelerar o processo de rejeição crônica do enxerto, além da alta mortalidade associada principalmente durante o primeiro ano. Este trabalho tem como objetivo avaliar por meio de banco de dados provenientes de um hospital referência em Porto Alegre/RS o número de casos de pacientes transplantados renais acometidos por infecções do trato urinário resistentes a beta-lactâmicos nos últimos 10 anos. Foram contabilizadas 13.310 uroculturas com bacteriúria significativa de pacientes submetidos a transplantes renais entre 2013 e 2023. Foi possível identificar que 83,53% das uroculturas foram positivas para bacilos gram negativos, 15,23% para cocos gram positivos e apenas 0,56% para candidemia. As bactérias mais prevalentes foram a *Escherichia coli* (38,12%), seguida por *Klebsiella* sp. (31,73%) e *Enterococcus* sp. (9,96%). Ao analisar o perfil dos antimicrobianos testados, 36% foram da classe dos beta-lactâmicos, sendo 36,96% com perfil de resistência para esses fármacos. Os resultados indicaram um maior índice de resistência para o grupo das cefalosporinas de 1ª geração (64,55%), precedido por monobactâmicos (45,59%), penicilinas (41,48%) e cefalosporinas de 2ª geração (41,99%). O crescente aumento das resistências em uroculturas tem motivado a contínua avaliação dos perfis de sensibilidade das bactérias isoladas na urina. O início precoce da terapia com antimicrobianos e o manejo adequado são de suma importância para evitar a mortalidade e perda do transplante renal. Entretanto, o uso inadequado e indiscriminado dos antibióticos contribuiu para as resistências bacterianas, que possuem cada vez mais novos desafios para o ambiente de saúde.

Palavras-chave: beta-lactâmicos; resistência; transplante; urocultura.

ABSTRACT

Urinary tract infections are mainly caused by bacteria that travel up from the lower urinary tract and, if not diagnosed and treated properly, can develop into other more serious conditions. Kidney transplants were the pioneering modality in the country and their purpose is to prolong and improve patients' quality of life. Urinary tract infections are of great clinical relevance due to the risk of graft loss, as they can accelerate the process of chronic graft rejection, in addition to the high mortality associated with them, especially in the first year. This study aims to utilize a database from a referral hospital in Porto Alegre, RS, to evaluate the number of cases of urinary tract infections caused by beta-lactam-resistant bacteria in renal transplant patients during the last 10 years. A total of 13,310 urocultures with significant bacteriuria were counted in patients who underwent kidney transplantation between 2013 and 2023. It was found that 83.53% of urocultures were positive for gram-negative bacilli, 15.23% for gram-positive cocci and only 0.56% for candida. The most common bacteria were *Escherichia coli* (38.12%), followed by *Klebsiella* sp. (31.73%) and *Enterococcus* sp. (9.96%). When analysing the profile of the antimicrobials tested, 36% were from the beta-lactam class and 36.96% had a resistance profile to these drugs. The results showed a higher resistance rate for the group of 1st generation cephalosporins (64.55%), followed by monobactams (45.59%), penicillins (41.48%) and 2nd generation cefalosporins (41.99%). Increasing resistance in urocultures has prompted continuous evaluation of the susceptibility profiles of bacteria isolated from urine. Early initiation of antimicrobial therapy and appropriate management are of paramount importance to prevent mortality and loss of the kidney transplant. However, inappropriate and indiscriminate use of antibiotics has contributed to bacterial resistance, which poses an increasing challenge to healthcare.

Keywords: beta-lactams; resistance; transplantation; uroculture.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS.....	8
1.1.1 Objetivo geral.....	8
1.1.2 Objetivos específicos.....	8
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	9
3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	17
REFERÊNCIAS	18
APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	20
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF MICROBIOLOGY	21

1 INTRODUÇÃO

As infecções urinárias estão entre as causas mais comuns de busca por atendimento em serviços de saúde, independentemente da idade dos indivíduos¹. São ocasionadas principalmente por bactérias que ascendem do trato urinário inferior e quando não diagnosticadas e tratadas de forma adequada, podem evoluir para outras doenças mais graves². São classificadas em cistite, bacteriúria de baixa e alta contagem, síndrome uretral, contaminação urinária e pielonefrite não complicada ou complicada³. As causas e fatores de risco para as infecções do trato urinário (ITUs) são múltiplas e incluem higiene excessiva ou inadequada, uso de cateter, indivíduos diabéticos, gestantes e indivíduos imunossuprimidos⁴.

Os transplantes renais foram a modalidade pioneira no país e possuem o propósito de prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁵. A infecção do trato urinário é de extrema relevância clínica devido ao risco de perda do transplante, além da alta mortalidade associada principalmente durante o primeiro ano⁶. Os pacientes com enxerto renal apresentam imunossupressão, por conta do uso de medicações moduladoras da imunidade, o que os torna ainda mais susceptíveis a infecções⁷. Em conjunto, o risco é alto para aquisição de bactérias multirresistentes, uma vez que apresentam internações hospitalares prévias, assim como recorrentes consultas para as realizações das diálises⁸.

Os beta-lactâmicos são uma classe de antibióticos utilizados para o tratamento das ITUs, agem na parede celular bacteriana como resultado de uma ligação covalente essencial à proteína ligadora de penicilina (PBPs), enzimas que estão envolvidas nas etapas terminais das ligações cruzadas do peptidoglicano tanto em bactérias gram negativas quanto em gram positivas⁹. Dentre os fármacos encontram-se a ampicilina, amoxicilina associada com clavulanato, aztreonam, cefazolina, cefepime, cefoxitina, cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem e piperacilina associada ao tazobactam¹⁰. A resistência bacteriana, caracterizada pela capacidade das bactérias de sobreviverem e replicarem mesmo na presença de fármacos que atuam para inibi-las ou matá-las é um dos desafios encontrados para o tratamento das ITUs em pacientes transplantados renais, uma vez que pode acelerar o processo de rejeição crônica do enxerto¹¹.

O crescente aumento das resistências em uroculturas tem motivado a contínua avaliação dos perfis de sensibilidade das bactérias isoladas na urina. No Brasil, apesar de não existir uma sistematização de dados para monitoramento, estima-se que entre 5% e 15% de pacientes hospitalizados venham a adquirir alguma infecção decorrente da internação, um

número ainda mais crescente quando citadas as unidades de terapia intensivas (UTIs) saltando para 25% a 35% dos pacientes^{12,13,14}. O início precoce da terapia com antimicrobianos é de suma importância, assim como o tratamento adequado da infecção¹⁵. Entretanto, o uso inadequado e indiscriminado dos antibióticos contribuiu para as resistências bacterianas encontradas na atualidade, que possuem cada vez mais novos desafios para o ambiente de saúde¹⁶. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, estima que no mundo, mais de dois milhões de pessoas anualmente são infectadas com bactérias multirresistentes e, destas, aproximadamente 23.000 morrerão devido ao processo infeccioso¹⁷.

No Brasil, o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde estabelece metas e ações estratégicas a fim de reduzir a incidência dessas infecções, mas fatores como a desigualdade social e a inadequação do sistema de saúde como a falta de insumos para trocas constantes entre os atendimentos e a distância inadequada dos leitos, favorecem ainda mais as disseminações¹⁸. Além dessas preocupações relacionadas à saúde pública, outro fator impactante são os custos com drogas para o tratamento que podem compreender de 30% a 50% dos gastos hospitalares¹⁹.

Por conta disso, dá-se a importância de avaliar a incidência de casos de pacientes transplantados renais com uroculturas resistentes a beta-lactâmicos nos últimos anos, assim como os principais germes envolvidos, consequências futuras e fatores de risco a essa exposição.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar por meio de banco de dados provenientes de um hospital referência em Porto Alegre o número de casos de pacientes transplantados renais acometidos por infecções do trato urinário resistentes a beta-lactâmicos nos últimos 10 anos.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Analisar a incidência dos pacientes submetidos a transplantes renais a adquirirem infecções do trato urinário;
- b) Descrever os diferentes patógenos urinários, fenótipos resistentes e multirresistentes envolvidos;
- c) Identificar os principais impactos da resistência bacteriana por beta-lactâmicos em pacientes submetidos a transplantes renais.

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Com base nos dados avaliados, conclui-se que a *Escherichia coli* permanece como o principal microrganismo causador de infecções urinárias. Entretanto, a identificação de ITUs por *Klebsiella* sp. é crescente nos últimos anos, por diversas modulações que essa bactéria consegue realizar para driblar a ação dos fármacos, como a produção de carbapenemases.

Conforme foram surgindo novos antimicrobianos, as bactérias também começaram a expressar resistência, como forma de sobreviver aos ataques farmacológicos. Seja pela sua composição de parede celular, produção de alguma enzima, presença de proteínas de transporte ativo ou até mesmo vivendo em comunidades microbianas, estas bactérias causam infecções onde o tratamento se torna ineficaz, trazendo uma resposta clínica inadequada. Sendo assim, constatou-se que os fármacos já utilizados a mais tempo como as cefalosporinas de 1ª geração já possuem um número expressivo de resistência dentro dos antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. Ainda que em nosso estudo os carbapenêmicos tenham sido o antimicrobiano com menor índice de resistência, deve-se ter alerta para essa classe de antibióticos, uma vez que são considerados drogas de última escolha, por serem mais fortes e de amplo espectro, o que pode acarretar no uso indiscriminado e elevar ainda mais os índices de resistência bacteriana.

Portanto, se faz necessário o planejamento de um esquema terapêutico eficaz, uma vez que não é incomum que pacientes que recém realizaram o enxerto renal retornem aos serviços de saúde com ITUs, principalmente nos dois primeiros meses. Além disso, são essenciais os estudos de mapeamento e monitoramento dentro de um centro de saúde, pois auxiliam e norteiam a criação e atualização tanto das comissões de controle de infecção hospitalar, quanto da região e segurança da comunidade.

REFERÊNCIAS

1. Calegari SS, Konopka CK, Balestrin B, Hoffmann MS, Souza FS, Resener EV. Resultados de dois esquemas de tratamento da pielonefrite durante a gravidez e correlação com o desfecho da gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(8):369-375.
2. Mazili PM, Carvalho Júnior AP, Almeida FG. Infecção do trato urinário. *Rev Bras Med,* 2011. 68(12):74-81.
3. Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. *Rev Assoc Med Bras,* 2003. 49(1):109-116.
4. Genário LR et al. Resistência antimicrobiana na infecção urinária em unidade de terapia intensiva. *Arq Cienc Saúde UNIPAR,* 2022. 26(3):1325-1342. Disponível em: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.2022.9007>.
5. Kruse MHL et al. Cuidados paliativos: uma experiência. *Clin Biomed Res,* 2007. 27(2):49-52. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/28898>.
6. 6 Do Nascimento AM et al. Complicações pós-transplante renal. *Rev Eletr Acervo Cient,* 2023. 43:e11990-e11990.
7. Sousa SR et al. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *Braz J Nephrol,* 2010. 32(1):77-84. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0101-28002010000100013>.
8. Rodrigues FCB, Arc M. Enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL) em uroculturas de transplantados renais: frequência e perfil de resistência. *RBAC.* 2016;48(2):129-32.
9. Maria GB, Júnior ATT. Resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos: uma revisão da literatura. Ariquemes: Centro Universitário Faema, 2019. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/2620>.
10. Almanza Quispe EF. Determinación de la sensibilidad bacteriana al uso de Cefepime, Ceftazidima, Cefotaxima, Cefuroxima y Cefazolina en infecciones causadas por Enterobacterias en el Hospital Daniel Alcides Carrión III. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, 2021. Disponível em: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4745>.
11. Anesi JA et al. Desfechos clínicos e fatores de risco para infecção da corrente sanguínea por Enterobacterales resistentes a carbapenem em receptores de transplante de órgãos sólidos. *Transplante.* 2023; 107(1):254-263.
12. Oliveira AC, Paula AO, Iquiapazara RA, Lacerda ACS. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. *Rev Gaúcha Enf.* 2022; 33:89-96, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.24863/rib.v8i1.28>.

13. Lorenzini E, Costa TC, Silva EF. Prevenção e controle de infecção em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Gaúcha Enf.* 2023; 34:107-113. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1983-14472013000400014>.
14. Ribeiro M, Cortina MA. Clinical importance bacteria and resistance mechanisms in of Healthcare Associated Infections (HAIs). *Rev Cient UMC.* 2016; 1.
15. Jacob JT et al. Sinais vitais: Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem. *Informe Semanal de Morbidade e Mortalidade.* 2013; 62(9):165.
16. Dos Santos Garcia JVA, Comarella L. O uso indiscriminado de antibióticos e as resistências bacterianas. *Saúde Desenvol.* 2021; 10(18):78-87. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866>.
17. Solomon, Steven L.; OLIVER, Kristen B. Antibiotic resistance threats in the United States: stepping back from the brink. *American family physician*, v. 89, n. 12, p. 938-941, 2014.
18. Oliveira HM, Silva CPR, Lacerda RA. Políticas de controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil: análise conceitual. *Rev Esc Enf USP.* 2016; 50(3):0505-0511. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/3610/361046885018_2.pdf.
19. Heggendorn LH et al. Perfil epidemiológico e suscetibilidade antimicrobiana de microrganismos isolados de infecções hospitalares. *Rev Saúde Meio Amb.* 2016; 2(1) : 25-48.

APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER			
Informe o número do CAAE ou do Parecer:			
Número do CAAE:	Número do Parecer:	<input type="button" value="Pesquisar"/>	
<input type="text" value="65370522.2.0000.5327"/>	<input type="text"/>		
<i>Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.</i>			
DETALHAMENTO			
Título do Projeto de Pesquisa:			
<input type="text" value="COMPARAÇÃO ENTRE TEMPO DE TRATAMENTO CURTO E LONGO PARA INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO"/>			
Número do CAAE:	Número do Parecer:		
<input type="text" value="65370522.2.0000.5327"/>	<input type="text" value="5807015"/>		
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:		
<input type="text" value="Têmis Maria Félix"/>	<input type="text" value="Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto"/>		
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:	
<input type="text" value="13/11/2022"/>	<input type="text" value="31/12/2024"/>	<input type="text" value="Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto"/>	
<input type="button" value="Voltar"/>			

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA BRAZILIAN JOURNAL OF MICROBIOLOGY

Article types and sections

ARTICLE TYPES

Research article: report results of original research, which has not been published elsewhere.

Short communication: a short communication is new and significant findings. Submit form is the same way as research paper. They receive the same review, they are not published more rapidly than research papers.

Review: Review articles should deal with microbiological subjects of broad interest.

Letters to the editor: letters to the editor are intended only for comments on Published in the journal and must cite published references to support the writer's argument.

SECTIONS

Biotechnology and Industrial Microbiology: biosynthesis and bioconversion of natural products, including antibiotics, xenobiotics, and macromolecules produced by bacteria. Biosynthesis and bioconversion of natural products, including antibiotics, xenobiotics, and macromolecules produced by fungi. Molecular aspects of fungal biotechnology. Molecular aspects of bacterial biotechnology.

Food Microbiology: applications of microorganisms (bacteria and fungi) for food production. Food borne diseases, food spoilage, and microbial ecology in foods.

Bacterial and Fungal Pathogenesis: genetic, biochemical, and structural basis of bacterial pathogenesis.

Clinical Microbiology: studies of medically-important bacteria, fungi and virus.

Environmental Microbiology: ecology of natural microbial assemblages, microbial diversity of natural environments such as water, soil, sediments and higher organisms. Microbial interactions. Biodegradation, Bioremediation, and Environmental considerations for genetically engineered microorganisms.

Veterinary Microbiology: diseases of animals, Control and/or treatment of animals, Animal pathogen diagnostics, and Veterinary or zoonotic pathogens.

Fungal and Bacterial Physiology: biochemistry, biophysics, metabolism, cell structure, stress response, growth, differentiation and other related process.

Human Microbiome: studies on human microbiota, its association with physiological or pathological processes.

Bacterial, Fungal and Virus Molecular Biology: fungal and bacterial genetics, molecular biology, gene regulation, DNA replication and repair, genomics, proteomics, transcriptomics.

Scientific style

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Genus and species names should be in italics.
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit manuscript” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

Title page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Large Language Models (LLMs), such as ChatGPT, do not currently satisfy our authorship criteria. Notably an attribution of authorship carries with it accountability for the work, which cannot be effectively applied to LLMs. Use of an LLM should be properly documented in the Methods section (and if a Methods section is not available, in a suitable alternative part) of the manuscript.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

Please note: For some articles (particularly, systematic reviews and original research articles), 250 words may not be sufficient to provide all necessary information in the abstract. Therefore, the abstract length can be increased from the 250-word limit (to up to 450 words) if the topic dictates, and to allow full compliance with the relevant reporting guidelines.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Statements and Declarations

The following statements should be included under the heading "Statements and Declarations" for inclusion in the published paper. Please note that submissions that do not include relevant declarations will be returned as incomplete.

- **Competing Interests:** Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Please refer to "Competing Interests and Funding" below for more information on how to complete this section.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using [Springer Nature's LaTeX template](#).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation,

and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines.
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman.
3. This effect has been widely studied.

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738.
<https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* <https://doi.org/10.1007/s001090000086>
- Book
South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics.* Blackwell, London
- Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
- Online document
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
- Dissertation
Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure.* Dissertation, University of California

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibliography style file `sn-basic.bst` which is included in the [Springer Nature Article Template](#).

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.