

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

**Frequência das manifestações extra-hepáticas em pacientes brasileiros com HCV: uma revisão bibliográfica**

Vitória Schmidt Caron

Porto Alegre, novembro de 2020.

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

**Frequência das manifestações extra-hepáticas em pacientes brasileiros com HCV: uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção de título de farmacêutico pelo Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Vitória Schmidt Caron

Orientadora: Prof<sup>o</sup>. Otavio Jaconi Saraiva  
Co-orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup> Alexandre Fuentesfria

Porto Alegre

2020

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho apresenta-se sob forma de artigo original, com intuito de ser submetido à publicação na Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde . As normas técnicas de instrução aos autores estão apresentadas no anexo.

# **FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS NOS PACIENTES BRASILEIROS DE HCV: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**Vitória Schmidt Caron<sup>1</sup>, Otavio Jaconi Saraiva <sup>2</sup> Alexandre Fuentesfria<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Professor Mestre em Microbiologia Agrícola e do Meio Ambiente e aluno de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Meio Ambiente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Professor Doutor do Departamento de Análises Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Otavio Jaconi Saraiva, Prof<sup>a</sup>.

Departamento de Análises Clínicas da Universidade

Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia- Anexo I

Rua São Luis,150

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3308-2175

e-mail: otavio.saraiva@ufrgs.br

## RESUMO

**Introdução:** O vírus da hepatite C é um dos maiores problemas de saúde pública e conta com um plano de eliminação de cooperação mundial. Possui tratamento com antivirais de ação de direta que proporciona a eliminação viral, e dinindo-se a cura. Entretanto, pouco se sabe sobre a resoluções das manifestações extra-hepáticas nos pacientes brasileiros de HCV, devido ao desconhecimento das frequências dessas manifestações. **Objetivo:** Definir as frequências das manifestações extra-hepáticas, afim de corroborar com informações que aprimorem a luta contra o vírus da hepatite C. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de bibliográfica com busca nas bases de dados PUBMED, apenas de estudos brasileiros entre os anos de 2010 e 2019. **Resultados:** Dos onze artigos selecionados, foram definidas a frequencia para manifestações extra-hepáticas de crioglobulinemima (52, 25 %), resistência a insulina (37%). **Discussões:** Dentre os resultados obtidos evidencia-se ausência de estudos brasileiros em relação a frequência de várias outras manifestções extra-hepáticas, concluindo que muito ainda deve ser investigado uma vez que as resoluções das manifestações extra-hepáticas é incerta pelaeminição viral.

**Palavras-chave:** HCV, crioglobulinemia, resistência à insulina, diabetes tipo II, complicações renais.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The hepatitis C virus is one of the biggest public health problems and has a worldwide cooperation elimination plan. It has treatment with antivirals of direct action that prevent viral elimination, and that is defined as a cure. However, little is known about the resolution of extrahepatic manifestations in Brazilian HCV patients, due to the lack of knowledge of the frequency of these manifestations. **Objective:** To investigate existing studies related to extrahepatic manifestations of Brazilian hepatitis C patients, to define the frequency of these manifestations, in order to corroborate with information that improves the fight against the hepatitis C virus. **Methods:** This is a review of bibliographic search in the PUBMED databases, only of Brazilian studies between the years 2010 and 2019. **Results:** Of the eleven articles selected, the frequency for extrahepatic manifestations of cryoglobulinemime (52, 25%), insulin resistance (37%). **Conclusion:** Among the results found, Brazilian studies show the frequency of several other extrahepatic manifestations, concluding that a lot still needs to be investigated since as resolutions of extrahepatic manifestations and uncertain by viral dissemination.

**Keywords:** HCV, cryoglobulinemia, insulin resistance, type II diabetes, renal complications.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES.....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>
<b>TABELAS.....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>27</b>

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo HCV é um problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 170 milhões de pessoas em todo o mundo. Não é apenas a principal etiologia da morbidade e mortalidade na sociedade, mas também causalmente associada a uma série de manifestações extra-hepáticas que incluem crioglobulinemia, glomerulonefrite, disfunção endotelial, resistência à insulina, disfunções autoimunes, distúrbios neuro cognitivos, resistência à insulina com risco de 1,5 vezes maior de diabetes, um risco duas a três vezes maior de doenças cardiovasculares, cérebro ou renovasculares e um aumento risco de câncer extra-hepático<sup>1</sup>

Esses eventos hepáticos e extra-hepáticos são responsáveis por uma mortalidade dez vezes maior em pacientes com anticorpos para HCV com vírus C detectável em comparação com aqueles sem RNA de HCV detectável ou em pacientes que nunca conheceram o HCV<sup>2</sup>. Felizmente a era dos antivirais de ação direta (DAA's) trazem consigo evidencias de cura em relação a resposta sustentada viral (SVR,) além de evidencias que demonstram uma melhora na resolução das manifestações extra-hepáticas em até cinco meses de tratamento<sup>3</sup>. Contudo, estudos com seguimento mais longos são necessários para estabelecer a durabilidade da resposta clínica e imunológica, principalmente em pacientes com manifestações extra-hepáticas com possibilidade de recidiva.

Estudos como esses são importantes pois auxiliam na compreensão do impacto que essas manifestações podem acarretar ao sistema público de saúde brasileiro. O Brasil, juntamente aos objetivos da OMS se criou o “Plano de eliminação da hepatite C, no Brasil”, que visa reduzir as novas infecções pelo HCV e a mortalidade associada a ele em 90% e 65%, respectivamente, até 2030, diante disso qualquer evidencia que fortaleça o seguimento desse plano é indispensável. Portanto, o objetivo desse estudo é conhecer a frequência de manifestações extra-hepática na população brasileira infectada por HCV, para que a magnitude dessas manifestações possa ser compreendida e impliquem estratégias futuras que corroborem com o plano de eliminação do HCV.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. As revisões integrativas reúnem, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, produções científicas relevantes sobre determinado assunto ou tema, oferecendo um acesso mais rápido aos resultados. Esse método é bastante utilizado na Prática Baseada em Evidências (PBE), uma vez que permite identificar e incorporar os achados à prática clínica para resolução de problemas<sup>18-20</sup>.

A revisão da literatura foi realizada por pesquisa no PubMed, usando artigos científicos originais e de revisão publicados nos últimos 10 anos, que abordaram as manifestações extra-hepáticas em indivíduos de infecção crônica pelo HCV no Brasil. A combinação das seguintes palavras-chave fora usada na busca: “Vírus da hepatite C”, “HCV”, “Doença renal crônica”, “crioglobulinemia”, “doença crônica hepática”, “artralgia”, “cirrose hepática” “dermatite atópica”, “imunoprecipitados”, “Brazil”, “Brazilian”, “doença renal crônica”, “resistência insulina”, “diabetes mellitus tipo 2”. As referências dos artigos escolhidos foram analisadas para detectar alguma outra publicação pertinente.

Os critérios de inclusão foram considerar artigos elegíveis aqueles que abordaram os sintomas extra-hepáticos relacionados a infecção pelo HCV e que possuem informações sobre a frequência das manifestações extra-hepáticas na população brasileira portadora do vírus, sendo ela não tratada, com tratamento interrompido, com falhas ou cura da infecção sem a identificação do RNA viral por 24 semanas.

## **RESULTADOS**

O objetivo deste estudo foi apresentar e discutir os achados da literatura referentes à prevalência de manifestações extra-hepáticas na população portadora do HCV, através de estudos originais. Neste contexto, os artigos foram lidos, selecionados criteriosamente e agrupados em quatro categorias: a) prevalência de crioglobulinemia; b) correlação de doença crônica renal e HCV; c) prevalência de resistência a insulina e diabetes II com HCV ; d) Tratamento HCV e resolução das

manifestações extra-hepáticas. Foram geradas três tabelas com os autores revisados e informações importantes sobre os estudos, como por exemplo os exames complementares utilizados e a frequência da manifestação extra-hepática definida pelo estudo.

## **DISCUSSÃO**

O objetivo deste estudo foi apresentar e discutir os achados da literatura referentes à prevalência de manifestações extra-hepáticas na população portadora do HCV, através de estudos originais. Neste contexto, os artigos foram lidos, selecionados criteriosamente e agrupados em quatro categorias: a) prevalência de crioglobulinemia; b) correlação de doença crônica renal e HCV; c) prevalência de resistência a insulina e diabetes II com HCV ; d) Tratamento HCV e resolução das manifestações extra-hepáticas .

### **PREVALÊNCIA DE CRIOGLOBULINEMIA E HCV**

Desde os anos 90 as manifestações extra-hepáticas começaram a ser reconhecidas como consequência da inflamação e infecção persistente pelo vírus da hepatite C. Perante esse quadro de infecção sistêmica, o mecanismo fisiológico começou a ser investigado. Muito se sabe que essas manifestações são respostas exageradas da interação do sistema imunológico com o vírus, como por exemplo, a crioglobulinemia, que acontece por uma grande proliferação clonal de células B conduzida pelo antígeno HCV, levando à deposição de imunocomplexos circulantes em pequenos vasos da pele, nervos, rins, fígado e articulações <sup>4</sup>.

A crioglobulinemia dependendo da sua composição pode ser classificada como mista, tipo II e III, e sua classificação acarreta em diferentes sequelas aos pacientes, como por exemplo dores periféricas, crio vasculites, prurido, púrpura (particularmente nas áreas periféricas), úlceras, artralgia, artrite, etc. A vasculite também pode envolver os rins, o sistema gastrointestinal, o sistema nervoso periférico e / ou corpo e outros compartimentos <sup>5</sup>.

Decorrente da necessidade de elucidar o mecanismo de como a crioglobulinemia acontece, os biomarcadores utilizados por cada autor foram diferentes, como também o delineamento de

metodologia de análise e escolha de paciente para o levantamento da frequência da manifestação extra-hepática e os exames complementares podem ser consultados na Tabela 1 <sup>6-8</sup>.

Os tipos de marcadores escolhidos para serem associados a crioglobulinemia dependeu do tipo de entendimento que a crioglobulinemia estava envolvida pelo grupo de pesquisadores no decorrer da última década. Marcadores de autoimunidade como ferritina e prolactina, são duas importantes moléculas bioativas, cujo existe associação com doenças autoimunes e produção de autoanticorpos, mas em 2010 tinham sido pouco estudados em infecções virais que apresentavam autoimunidade <sup>8</sup>. No estudo como resultado, foi evidenciado baixa relação entre esses biomarcadores e a evolução da manifestação extra-hepática. Muito por falta da elucidação do mecanismo da crioglobulinemia, o Rituximabe era indicação de tratamento <sup>5</sup>.

Outros tipos de marcadores que tentou-se correlacionar com a crioglobulinemia nos estudos, foram os autoanticorpos não específicos para órgãos (NOSAs) e anticorpos musculares (SMA) <sup>7</sup> A pesquisa com esses anticorpos foi feita justamente porque níveis desses anticorpos tinham sido relatados em pacientes com crioglobulinemia. No tratamento dos dados, a associação de SMA e crioglobulinemia ocorreu significativamente apenas na presença de fibrose hepática avançada, que também foi objetivo dos estudos dos outros autores revisados <sup>6-8</sup>

A fibrose hepática é causada por um complexo mecanismo imunológico, influenciado por fatores genéticos e ambientais, que envolve citocinas como TGF-beta, angiotensina II e leptina. Células inflamatórias como células polimorfonucleares e linfócitos, e também células hepáticas ativadas, células estreladas hepáticas, fibroblastos e miofibroblastos participam desse processo que culmina com secreção de proteínas da matriz, incluindo colágeno, e seu estadiamento é recorrentemente relatado com a presença de manifestações extra-hepáticas, assim como a crioglobulinemia. A maior frequência de alto grau de fibrose (F3 – F4) encontrado nos revisados foi de 66% entre os pacientes com crioglobulinemia <sup>6</sup>, seguido de 34% <sup>9</sup>. A relação entre a manifestação extra-hepática e o grau de fibrose, ainda é incerta, entretanto são condições associadas a um mal prognóstico para pacientes com HCV.

Junto ao grau de fibrose e crioglobulinemia, o fator reumatoide foi pesquisado em 3 dos 5 estudos revisados e trouxe achados importantes, uma vez que foi um dos primeiros estudos a relatar a presença do fator em pacientes com criovascularite. Mesmo que nos três estudos a presença do fator tenha sido alta e significativa, não foi abordado que o fator poderia ser um marcador de estadiamento da manifestação extra-hepática de crioglobulinemia e criovascularite como demonstrado em uma coorte na Ásia <sup>10</sup>. Outros estudos também exploraram de forma mais aprofundada o fator reumatoide e o HCV, e encontraram forte associação do vírus e a manifestação extra-hepática da crioglobulinemia <sup>11-14</sup>. Considerando essas fontes, a dosagem de fator reumatoide seria um exame complementar de grande valia para o acompanhamento dos pacientes com HCV e poderia ser introduzido como exame complementar pelo PDCT de HCV brasileiro.

Dentre todos autores revisados o artigo que mais diverge em relação a metodologia utilizada, foi um estudo que tentou correlacionar outros tipos de manifestações extra-hepáticas juntamente da crioglobulinemia <sup>15</sup>. Os pacientes analisados apenas passaram por um questionário de anamnese, sem investigação de marcadores bioquímicos. Além de divergir na metodologia, foi o que apresentou uma frequência de crioglobulinemia de 1%, que não condiz com a literatura estrangeira e nem com a frequência encontrada nos outros artigos utilizados como comparativos.

Por proximidade de metodologias, elencando o número de pacientes incluídos, pesquisa de biomarcadores, a frequência encontrada para a crioglobulinemia ficou em média 52, 25% (excluindo o estudo de Tengan) com uma variação de 37 – 67%. Essa frequência média condiz com a frequência descrita em estudos estrangeiros <sup>10,16</sup>. Um dos apontamentos acusando a variação encontrada das prevalências entre os estudos, foram as variadas formas de detecção das crioglobulinas, evidenciando uma falta de padronização de ensaios laboratoriais. Essa falta de padronização não seria apenas em âmbito nacional, mas também internacionalmente <sup>9</sup>.

É importante pontuar que a frequência evidenciada nesse trabalho abordou estudos que contemplara pacientes do estado de São Paulo e Bahia apenas. Entendendo que a crioglobulinemia, por se tratar de uma manifestação extra-hepática relacionada com a resposta modulada do sistema

imunológico e pouco elucidada sua fisiopatologia, um estudo multicêntrico em âmbito nacional seria o ideal para conclusões de frequência da crioglobulinemia na população brasileira infectada por HCV. Além da crioglobulinemia se tratar da manifestação extra-hepática mais frequente e comum <sup>4</sup>, a sua detecção poderia entrar como sugestão de exames complementares no PDCT para HCV e co-infecções, uma vez que os exames complementares visam a presença de comorbidades.

## **CORRELAÇÃO DOENÇA RENAL CRÔNICA E HCV**

Na Tabela 2 é possível visualizar os estudos encontrados relacionados a doença renal crônica (17,18) . Nesses estudos eles não partiram de uma população portadora de HCV buscando a frequência de complicações renais nela, pelo contrário, eles partiram de populações com complicações renais, pesquisando a frequência do vírus. A proposta então de estudo foi correlacionar o risco de transmissão do vírus em pacientes de hemodiálise, como também investigar se existia a possibilidade de maior grau de comprometimento renal pelo vírus assim fazendo um link com as manifestações extra-hepáticas.

O vírus da hepatite C se tornou conhecido e recebeu um estigma forte pelo tipo de sua transmissão. Isso porque sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado, a exemplo do compartilhamento de agulhas, seringas, e outros objetos para uso de drogas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos <sup>19</sup>.

O ambiente hospitalar é um ambiente de constante monitorização do vírus, devido a acidentes de trabalho com perfurocortantes e práticas ambulatoriais como doação de sangue e hemodiálise. Por ter uma grande probabilidade de transmissão nosocomial, os pacientes de hemodiálise do estado de São Paulo e do Rio Grande do Sul foram estudados <sup>17,18</sup>. Além da frequência do vírus, foram coletados dados sobre a genotipagem e subtipo do vírus.

A coleta de dados moleculares do HCV se tornou um esforço coletivo mundial,

principalmente para que as variações genéticas virais auxiliassem no entendimento das origens das transmissões, uma vez que cada região e país possui prevalências diferentes de cada genótipo <sup>20</sup>. Relacionando a complicações renais, a genotipagem também se torna um forte aliado, principalmente pelo motivo da escolha do tratamento. Um estudo brasileiro, levantou dados sobre o manejo da hepatite C em pacientes com doença crônica renal (DRC), e demonstrou que a terapia antiviral à base de interferon está associada a baixa tolerabilidade e eficácia abaixo do ideal <sup>21</sup>.

Atualmente são poucos os indivíduos que recebem junto aos DAA's interferon, a menos para resolução da anemia e manutenção de hemoglobina >12g/dL, permitindo o uso de, pelo menos, 80% da dose preconizada de ribavirina <sup>19</sup>. Contudo, em pacientes em diálise e potenciais receptores de transplante de rim, o emprego de sofosbuvir deve ser realizado com cautela e de forma individualizada, considerando-se os riscos e benefícios potenciais da terapia antiviral, por não haver recomendação para o seu uso em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30mL/min . De forma complementar, o estudo revisado e conduzido no sul do Brasil apresentou a hipótese de que o próprio centro de hemodiálise tenha sido a fonte de transmissão entre os pacientes, justamente pelo fato de ter uma grande prevalência do Genótipo 2, que não é comum no Brasil , como o 1 e o 3 são<sup>18</sup>. Já no estudo conduzido em São Paulo o genótipo mais comum foi genótipo 1 (46.7%), de subtipo 1a (74.1%). No total, foi definida uma alta prevalência do vírus entre os pacientes de 18%, sendo que no Sul foi observado 23%. Diante os resultados a preocupação principal entre os autores é a possibilidade de reinfecção do vírus pelos pacientes, assim como agravamento da infecção pela possibilidade de coinfeção genotípica. Sabe-se que a cura da infecção pelos DAA's é possível, porém a resolução das complicações extra-hepáticas como a doença crônica renal, pode não regredir mesmo na ausência do vírus <sup>2</sup>. Dessa forma, a permanência da possibilidade de transmissão nosocomial do HCV em centros de hemodiálise é preocupante e pode gerar impactos na saúde pública do país.

## **PREVALÊNCIA DE RESISTENCIA A INSUÍNA, DIABETES MELLITUS II E HCV**

A Tabela 3 traz os artigos brasileiros relacionando HCV com diabetes mellitus tipo 2<sup>22-24</sup> e resistência à insulina<sup>25</sup>. O PDCT de HCV de 2019 reporta a DM II e a RI como manifestações extra-hepáticas pelo HCV, porém nos estudos revisados a diabetes não foi pesquisada como uma delas. A prevalência levantada foi a do vírus nessa população com diabetes, e se deu pelo mesmo viés dos estudos citados das complicações renais, justificando a população diabética como grupo de vulnerabilidade, pela transmissão do HCV se dar por contato sanguíneo e aumentar as chances de transmissão por procedimentos invasivos médicos, ambulatoriais e odontológicos. Os estudos foram conduzidos em estados diferentes, abrangeram uma amostra de diabéticos do sudeste e sul do país. As prevalências do vírus foram 2,42% e 12,9% respectivamente. As duas prevalências foram consideradas altas comparando com outros estudos.

A prevalência encontrada para o sul foi mais alta do que o esperado, e coincide com prevalências de países endêmicos do HCV. Esses estudos coletaram dados clínicos referentes ao perfil glicêmico, atividade hepática, hematócrito, função renal, como também dados demográficos dos pacientes, como idade, sexo, nível de estudo. Dados sobre possíveis exposições ao vírus também foram coletados, por exemplo: transfusão de sangue, sessões de acupuntura, manicure, parceiros sexuais, compartilhamento de escovas de dente, de lâminas, antigos acessos venosos, etc.

De todas as variáveis demográficas levantadas apenas a idade teve associação a presença do HCV, porém não foi estatisticamente significativo e conclui-se que provavelmente o contato com o vírus se deu antes da descoberta do diagnóstico por diabetes. Entretanto é muito complexo estabelecer uma associação e relação entre essas duas doenças, uma vez que a evolução das duas doenças é silenciosa e de longo progresso e demoram anos a serem diagnosticadas. Isso não foi pontuado em nenhum dos estudos revisados como uma limitação, porém seria interessante para estudos futuros coletar as épocas de diagnóstico de cada doença. Pois esse tipo de dado corroboraria com a investigação de que a infecção pelo HCV pode predispor o paciente ao desenvolvimento do DM tipo 2, por interferir no metabolismo lipídico, inibir as vias de sinalização no fígado, aumentar a esteatose hepática e, então, induzir a resistência à insulina<sup>26</sup>.

Como conclusão dos três estudos, ficou sugerido a testagem mais frequente dos pacientes em relação as hepatites virais e o acompanhamento dos mesmos. Esse apontamento é pertinente uma vez que esses estudos foram conduzidos antes da implementação de estratégia de ampliação de acesso ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C em todo o território nacional em 2019, que recomenda-se que os grupos populacionais prioritários sejam testados de forma compulsória quanto à presença do HCV, sendo esses grupos de maior vulnerabilidade igual aos diabéticos.

Foi concluído também que a presença do vírus não implica em maiores complicações diabéticas., e isso pode ser percebido pela baixa diferença de esteatose hepática, retinopatia e pressão alta comparado aos pacientes com diabetes e HCV negativo.

O estudo conduzido por Oliveira et al em 2016, foi o único que não utilizou em sua amostra a população diabética e especificou um método validado para classificar o tipo de perfil dos pacientes com resistência à insulina, o HOMA-IR . O interessante do estudo foi excluir outras comorbidades que podem levar a resistência à insulina, como por exemplo a obesidade. Isso é importante ressaltar, pois em outros estudos Petta, indivíduos com essa condição não foram excluídos e apresentaram uma frequência de IR maior que o estudo brasileiro. Para utilização do HOMA-IR, dados antropométricos foram coletados. Os dados antropométricos demonstraram uma relação forte de resistência com a composição corporal e sedentarismo, corroborando mais ainda com a necessidade de excluir pacientes obesos. Outro cuidado que os pesquisadores tiveram em sua amostragem de pacientes, foi em relação aos tratamentos prévios. A seleção foi de pacientes com tratamento falho, interrompido ou sem adesão de pg-interferon e ribavirina, uma vez que é esclarecido as alterações fisiológicas que esse tratamento pode causar <sup>27</sup>. No mais, como o mecanismo exato da resistência à insulina induzida pelo HCV ainda precisa ser esclarecido, ter delimitado apenas pacientes com genótipo 1 no estudo, criou-se ainda mais uma possível variável e comparação com futuros estudos, em relação a genótipos virais.

O que Oliveira, et a.l tem em comum com Villar, et a.l é a associação da síndrome metabólica em pacientes com HCV. Os dois estudos coletaram dados bioquímicos de seus pacientes, analisando enzimas transaminases, gama-GT, triglicédeos, perfil sorológico lipídico, glicemia e bilirrubina.

Foi encontrada associação entre a resistência à insulina e síndrome metabólica e carga viral alta com o aumento de chances de esteatose hepática, que é uma das consequências da síndrome. Dados de duas revisões sistemáticas <sup>28,29</sup> corroboram com os dados encontrados pelos estudos brasileiros, e trazem perspectivas positivas em relação a melhora da RI e consequências da diabetes para os pacientes com HCV, mostrando melhora pelo tratamento pelos DAA's.

## **CONTRIBUIÇÃO AUTORES**

Diante das manifestações extra-hepáticas e o que elas acarretam na qualidade de vida dos pacientes com HCV, estudos foram conduzidos para avaliar o impacto dos tratamentos disponíveis contra o vírus.

Os agentes antivirais de ação direta (DAA) surgiram como regimes simples, curtos, seguros e eficazes, mudando o panorama do tratamento do vírus da hepatite C (HCV). Os regimes de DAA foram estabelecidos para melhorar os resultados relacionados ao fígado, como redução do risco de cirrose, doença hepática descompensada, carcinoma hepatocelular e mortalidade por todas as causas <sup>30</sup>. Não somente em relação ao fígado, mas a melhora em relação as manifestações extra-hepáticas causadas pelo HCV também foram objetivadas pelo tratamento com DAA's. A revisão sistemática de Mohanty et al, objetivou avaliar o impacto desses tratamentos justamente em relação as manifestações <sup>28</sup> Foi avaliado a extensão dos resultados do tratamento para crioglobulinemia mista, linfomas relacionados ao HCV, complicações cardiovasculares, síndrome metabólica e complicações renais.

Em relação a crioglobulinemia através da revisão foi concluído que pacientes infectados com MC seguindo os regimes de DAA mais recentes atingem taxas de RVS mais altas (83 - 100%), comparável a pacientes sem MC, sugerindo que a própria presença de crioglobulinas pode não ser o principal fator de falha do tratamento. Os regimes de DAA para MC associado ao HCV estão associados a uma menor necessidade de esteroides suplementares e rituximabe, sendo observado uma melhora na homeostase das células B e T. A obtenção de SVR com regimes DAA está correlacionada

com a melhora clínica dos sintomas, porém isso é atingido em média de 5 meses, através da normalização do fator reumatoide o que corrobora com os artigos revisados que investigaram o fator reumatoide como marcador biológico da MC. As manifestações cutâneas e renais têm maior probabilidade de se resolver em comparação com as manifestações neurológicas. No espectro dos linfomas foi visto que em um período de acompanhamento de 52 semanas, a sobrevida dos pacientes melhorou significativamente em pacientes tratados com regimes de DAA em comparação com pacientes não tratados, contudo estudos maiores de base populacional são necessários para estudar o efeito dos regimes de DAA no risco de linfomas.

Já em pacientes com diabetes, sob o regime de DAA demonstraram ter melhor glicemia de jejum, hemoglobina glicada, e diminuição da necessidade de medicamentos antidiabéticos durante a terapia anti-HCV como bem como depois de obter SVR <sup>27 - 30</sup> Os efeitos benéficos dos regimes de DAA no controle glicêmico também foram observados em pacientes pós-transplante de fígado com HCV <sup>41</sup> .

Estudos com seguimento mais longo são necessários para estabelecer a durabilidade da resposta clínica e imunológica, principalmente em pacientes com manifestações graves. Em geral, os estudos na era DAA apoiam o início precoce da terapia com DAA em MC associado ao VHC para prevenir complicações permanentes e futuras.

Conclui-se que foi possível definir a prevalência apenas da crioglobulinemia em pacientes com HCV. Mesmo que os 5 estudos encontrados não tenham contemplado amostras de todos os estados brasileiros e tenham delineado experimentos diferentes, a prevalência média foi compatível com outros estudos estrangeiros. Seria interessante padronizar um método de análise para crioglobulinemia e incluir essa análise como exame complementar aos pacientes de HCV no PDCT de HCV brasileiro.

Já as prevalências das complicações renais e diabetes mellitus tipo 2 não foi possível definir, já que artigos não pesquisaram as manifestações extra-hepáticas na população portadora do HCV. Contudo, coletaram e geraram informações e associações importantes entre as comorbidades e

o vírus.

A prevalência da resistência à insulina foi definida em 37%, significativamente alta em pacientes não diabéticos e não obesos com genótipo 1 da hepatite C. Mesmo que esse artigo não foi comparado com nenhum outro brasileiro, as informações geradas sobre composição corporal em pacientes com hepatite C crônica agregam positivamente para o manejo nutricional dos pacientes portadores de HCV e reforçaram com seus resultados a necessidade e importância da abordagem multidisciplinar para HCV.

Em suma, dentre todos os avanços da luta contra o HCV conquistados, pouco ainda se entende da interação vírus da hepatite C e o sistema linfático humano, o que se faz necessário mais estudos para o tema das manifestações extra-hepáticas.

## REFERÊNCIAS

1. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 Aug 15;206(4):469–77.
2. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015 Mar 1;64(3):495–503.
3. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Vol. 16, *Current HIV/AIDS Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 389–94.
4. Gulli F, Santini SA, Napodano C, Bottoni P, Pocino K, Rapaccini GL, et al. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related. Vol. 9, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. Università Cattolica del Sacro Cuore; 2017.

5. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. Vol. 5, *World Journal of Hepatology*. 2013. p. 528–40.
6. Oliveira IS, Cabral MS, Jesus LS, Paraná R, Atta AM, Sousa Atta MLB. Serum levels of immunoglobulin free light chains in patients with chronic hepatitis C presenting cryoglobulinemia. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014;18(6):638–42.
7. Luis Jesuino de Oliveira Andrade A, Roberto Santana de Melo P, Mercês Atta A, Luiza Brito de Sousa Atta M, Santana de Jesus L, Menezes de Sousa G, et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers. 2010.
8. Sousa GM, Oliveira RC, Pereira MM, Paraná R, Sousa-Atta MLB, Atta AM. Autoimmunity in hepatitis C virus carriers: Involvement of ferritin and prolactin. Vol. 10, *Autoimmunity Reviews*. 2011. p. 210–3.
9. Aguiar MF de, Faria-Janes AL, Garcia-Brandes GI, Takemi-Emori C, Ferraz MLG, Andrade LEC, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Annals of Hepatology*. 2019 Sep 1;18(5):685–92.
10. Cheng YT, Cheng JS, Lin CH, Chen TH, Lee KC, Chang ML. Rheumatoid factor and immunoglobulin M mark hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: an 8-year prospective study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Mar 1;26(3):366–72.
11. Zengin O, Yildiz H, Demir ZH, Dag MS, Aydinli M, Onat AM, et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. Vol. 26, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine; 2017. p. 987–90.
12. Lin KM, Chen WM, Tung SY, Wei KL, Shen CH, Chang TS, et al. Prevalence and predictive value of high-positive rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody levels in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2019 Jan 1;22(1):116–20.
13. Gorevic PD. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. Vol. 2012, *Clinical and Developmental Immunology*. 2012.

14. Comarmond C, Lorin V, Marques C, Maciejewski-Duval A, Joher N, Planchais C, et al. TLR9 signalling in HCV-associated atypical memory B cells triggers Th1 and rheumatoid factor autoantibody responses. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2019;71(5). Available from: <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-02625810>
15. Tengan FM, Levy-Neto M, Miziara ID, Dantas BP, Maragno L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection: a consecutive study in Brazilian patients. Vol. 21, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Elsevier Editora Ltda; 2017. p. 203–4.
16. Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC. Seminar The cryoglobulinaemias. *Lancet* [Internet]. 2012;379:348–60. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
17. Vidales-Braz BM, da Silva NMO, Lobato R, Germano FN, da Mota LD, Barros EJG, et al. Detection of hepatitis C virus in patients with terminal renal disease undergoing dialysis in southern Brazil: Prevalence, risk factors, genotypes, and viral load dynamics in hemodialysis patients. *Virology Journal*. 2015;12(1).
18. da Silva NMO, Germano FN, Mendoza-Sassi RA, Seuánez HN, Soares MA, de Martinez AMB. Evidence of association between hepatitis C virus genotype 2b and nosocomial transmissions in hemodialysis centers from southern Brazil. *Virology Journal*. 2013;10.
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2019. 2019;
20. Portari-Filho LH, Álvares-da-Silva MR, Gonzalez A, Ferreira AP, Nogueira C v., Mendes-Correa MC, et al. How are HCV-infected patients being identified in Brazil: a multicenter study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019 Jan 1;23(1):34–9.
21. Carvalho-Filho RJ, Feldner ACC, Silva AEB, Ferraz MLG. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. Vol. 21, *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2015. p. 408–22.
22. Villar LM, Geloneze B, Vasques ACJ, Pires MLE, Dio Miguel JC, da Silva EF, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C among diabetes mellitus type 2 individuals. *PLoS ONE*. 2017 Jul 1;14(2).

23. Greca LF, Pinto LC, Rados DR, Canani LH, Gross JL. Clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus and hepatitis C infection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2012 Mar;45(3):284–90.
24. Arrelias CCA, Rodrigues FB, Torquato MT da CG, Teixeira CR de S, Rodrigues FFL, Zanetti ML. Prevalence of serological markers for hepatitis and potential associated factors in patients with diabetes mellitus. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2018;26.
25. Oliveira LPM, de Jesus RP, Boulhosa RSSB, Onofre T, Mendes CMC, Vinhas L, et al. Factors Associated with Insulin Resistance in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection without Obesity or Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*. 2016 Jul 3;35(5):436–42.
26. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007 Mar;75(3):320–6.
27. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções [Internet]. 2018. Available from: <http://conitec.gov.br>
28. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. Vol. 16, *Current HIV/AIDS Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019. p. 389–94.
29. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. Vol. 19, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer New York LLC; 2018. p. 405–20.
30. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-Acting Antiviral Sustained Virologic Response: Impact on Mortality in Patients Without Advanced Liver Disease. *American association for the study of liver diseases*. 2018;68:827–37.

## TABELAS

Tabela 1 Artigos da literatura que estudaram a frequência de crioglobulinemias na população brasileira portadora do HCV (n=5).

<b>Autores</b>	<b>Aguiar et al</b>	<b>Tengan, et al</b>	<b>Oliveira, et al</b>	<b>Andrade, et al</b>	<b>Sousa, et al</b>
<b>Ano</b>	2019	2017	2014	2011	2010
<b>Pacientes, n</b>	68	190	65	65	99
<b>Sexo</b>	Mulheres 42 (62 %) Homens 26 (37%)	-	Mulheres 29 (42%) Homens 36 (58%)	Mulheres 38 (58%) Homens 27 (42%)	Mulheres 43 (43%) Homens 56 (57%)
<b>Idade</b>	59.0 (44.0–65.0)		51.9 (37.0–61.0)	51.3 (20.0–67.0)	48.0 (40.0–58.0)
<b>Tipo de estudo</b>	estudo transversal	estudo transversal	estudo transversal	estudo transversal	estudo transversal
<b>Tratamento para HCV prévio</b>	não informado	não informado	não informado	Não tratados	não informado
<b>Crítérios de inclusão de pacientes</b>	Infecção viral crônica por HCV, sem coinfeção por HIV, HBV, sem diagnóstico por doenças autoimunes, reumática ou linfoproliferativa e tratamento antiviral atual para HCV	Infecção viral crônica por HCV, sem coinfeção por HIV, HBV, presença artralgia, mialgia, fadiga, prurido púrpura palpável, vasculite, insuficiência renal, trombocitopenia, e parestesias	Portadores de HCV crônicos com e sem crioglobulinemia, além de 10 voluntários saudáveis para validação da metodologia utilizada.	Portadores crônicos de HCV com diferentes estágios de fibrose hepática	Pacientes com infecção crônica por HCV confirmado por exames sorológico e moleculares como RT-PCR.
<b>Exames complementares</b>	Biópsias dermatológicas, teste sorológicos para quantificação de crioglobulinas usando classificação de Brouet. Exames de creatinina, protrombina, bilirrubinas e hemólise.	anamnese clínica sobre hábitos relacionados a ingestão de álcool e biópsia para classificação de fibrose do fígado, FR e genotipagem	imunofluorescência, SMA, biópsia hepática (Metavir score), Cadeias leves livres (FLC)	Genotipagem, nível de fibrose hepática (Metavir score), imunocomposição das crioglobulinas sorológicas, FR, ANA, anticorpos contra músculo liso (ASMA) e antígeno LKM1	Níveis séricos de prolactina, ferritina por quimiluminescência, níveis séricos de fator reumatoide, transaminases e genotipagem.
<b>Frequência</b>	33/68 (48%)	2/190 (1%)	37/65 (57%)	24/65 (37%)	63/99 (67%)

Tabela 2 Artigos da literatura que estudaram frequência de HCV na população brasileira com complicações renais (n=2).

<b>Autores</b>	Da Silva et al	Vidalez-Braz et al
<b>Ano</b>	2013	2015
<b>Pacientes, n</b>	159	318
<b>Tipo de estudo</b>	transversal	transversal
<b>Tratamento para HCV prévio</b>	não informado	não informado
<b>Crítérios de inclusão de pacientes</b>	pacientes em hemodiálise	pacientes em hemodiálise em doença terminal renal crônica
<b>Exames complementares</b>	detecção HCV e genotipagem	detecção HCV e genotipagem
<b>Frequência HCV e doença renal</b>	37/159 23%	58/318 18%

Tabela 3 Artigos da literatura que estudaram a frequência do HCV na população brasileira com diabetes ou pacientes com resistência a insulina (n=4).

<b>Autores</b>	<b>Villar, et al</b>	<b>Arrelias, et al</b>	<b>Oliveira et al</b>	<b>Greca, et al</b>
<b>Ano</b>	2019	2018	2016	2011
<b>Pacientes, n</b>	532	255	127	489
<b>Tipo de estudo</b>	Transversal multicêntrico	Transversal	Transversal	Transversal
<b>Tratamento para HCV prévio</b>	não informado	não informado	nayves e não respondedores do tratamento com interferon e ribavirina	não informado
<b>Crítérios de inclusão de pacientes</b>	diagnóstico de DM ou uso de medicação hipoglicemia oral ou insulina, glicose > 200 mg/dL, ou glicose em jejum > 126 mg/dL em duas ocasiões. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram a evidência de carcinoma hepatocelular e ausência de consentimento	pacientes de ambos os sexos, idade 18 anos ou mais, com diagnóstico de tipo 1 e 2 DM registros de saúde, e quem participou da consulta médica de julho a dezembro de 2014 foram considerados elegível.	Pacientes não tratados para HCV e não respondedores à terapia antiviral com combinação de interferon peguilado e ribavirina. Todos os não respondedores ou reincidentes foram incluídos se eles interromperam o tratamento por pelo menos 3 meses	Pacientes com DM de 3 centros de hemodiálise
<b>Exames complementares</b>	Detecção de HBV, HCV, bilirrubina total, bilirrubina indireta, fosfatase alcalina	As variáveis foram demográficas e clínico (tempo DM, uso de insulina, monitoramento da glicemia capilar, médico, cirúrgico, diagnóstico, e intervenções terapêuticas, comportamentos e situações de risco para hepatite B e C)	Dados demográficos, dados clínicos e laboratoriais, como enzimas hepáticas, genótipo viral, índice de atividade necroinflamatória e presença de fibrose (classificação METAVIR), foram coletados diretamente dos registros médicos dos pacientes	Questionários sobre hábitos, exames físicos e bioquímicos relacionados a marcadores renais e função hepática
<b>Frequência</b>	13/532 (2,5%)	8/255 3,13%	37/127 37%	73/489 14%

## **ANEXOS**

### **Anexo 1 - Instruções para colabores Epidemiologia e Serviços de Saúde**

A Epidemiologia e Serviços de Saúde aceita artigos com a seguinte formatação:

#### **RECOMENDAÇÕES PARA A SUBMISSÃO DE ARTIGOS**

##### Escopo e política

A Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil (RESS) é um periódico científico com periodicidade trimestral e de acesso livre, nos formatos eletrônico e impresso, editado pela Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (CGDEP/DAEVS/SVS/MS). Sua principal missão é difundir o conhecimento epidemiológico aplicável às ações de vigilância, de prevenção e de controle de doenças e agravos de interesse da saúde pública, visando ao aprimoramento dos serviços oferecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

A RESS segue as orientações do documento Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), disponível em <http://www.icmje.org/> (inglês) e <http://www.goo.gl/nCN373> (português) – conhecido como Normas de Vancouver – e os princípios da ética na publicação contidos no código de conduta do Committee on Publication Ethics (COPE), disponível em [http://publicationethics.org/files/Code of Conduct\\_2.pdf](http://publicationethics.org/files/Code_of_Conduct_2.pdf).

A Declaração sobre Ética na Publicação, disponível em <http://ress.iec.gov.br/ress/home/carregarPagina?lang=pt&p=eticaPublica>, que expressa o compromisso ético da revista – assim como de todas as partes envolvidas na publicação de artigos na RESS, incluindo autores, revisores externos, editora geral e demais editoras e

editores, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) e a Editora do Ministério da Saúde – com a adoção de melhores práticas na publicação científica.

## Forma e preparação de manuscritos

O Núcleo Editorial da revista acolhe manuscritos nas seguintes modalidades:

a) Artigo original – produto inédito de pesquisa inserido em uma ou mais das diversas áreas temáticas da vigilância, prevenção e controle das doenças e agravos de interesse da saúde pública, como doenças transmissíveis, agravos e doenças crônicas não transmissíveis, análise de situação de saúde, promoção da saúde, vigilância em saúde do trabalhador, vigilância em saúde ambiental, respostas às emergências em saúde pública, políticas e gestão em vigilância em saúde e desenvolvimento da epidemiologia nos serviços de saúde (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras).

### b) Artigo de revisão

b.1) Artigo de revisão sistemática – apresentação de uma síntese de resultados de diferentes estudos originais com o objetivo de responder a uma pergunta específica; deve descrever, em detalhes, o processo de busca dos estudos originais e os critérios para sua inclusão na revisão; pode ou não apresentar procedimento de síntese quantitativa dos resultados, no formato de metanálise (limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras).

b.2) Artigo de revisão narrativa – análise crítica de material publicado, discussão aprofundada sobre tema relevante para a saúde pública ou atualização sobre tema controverso ou emergente;

deve ser elaborado por especialista na área em questão,(limite: 3.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até cinco tabelas e/ou figuras).

c) Nota de pesquisa – relato conciso de resultados finais ou parciais (nota prévia) de pesquisa original, pertinente ao escopo da revista (limite: 1.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até três tabelas e/ou figuras).

d) Relato de experiência – descrição de experiência em epidemiologia, vigilância, prevenção e controle de doenças e agravos de interesse para a saúde pública; deve ser elaborado a convite dos editores (limite: 2.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até quatro tabelas e/ou figuras).

e) Artigo de opinião – comentário sucinto sobre temas específicos, expressando a opinião qualificada dos autores; deve ser elaborado por especialista na área em questão, a convite dos editores (limite: 1.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até duas tabelas e/ou figuras).

f) Debate – artigo teórico elaborado por especialista, a convite dos editores, que receberá comentários e/ou críticas por meio de réplicas assinadas por especialistas, também convidados (limite: 3.500 palavras para o artigo, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; 1.500 palavras para cada réplica ou tréplica, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

g) Investigação de eventos de interesse à saúde pública - descrição de experiência em epidemiologia, vigilância, prevenção e controle de doenças e agravos de interesse para a saúde pública (limite: 2.500 palavras, excluindo resumos, tabelas, figuras e referências; até quatro tabelas e/ou figuras).

A RESS acolhe cartas (limite: 400 palavras) que contenham comentários e/ou críticas breves, geralmente vinculados a artigo publicado na última edição da revista. As cartas poderão ser publicadas, por decisão dos editores, e poderão ser acompanhadas por carta de resposta dos autores do artigo comentado.

A critério dos editores, podem ser publicados outros formatos de artigos, a exemplo de Entrevista com personalidades ou autoridades (limite: 800 palavras), Resenha de obra contemporânea (limite: 800 palavras, Artigos de séries temáticas, e Notas Editoriais.

#### Responsabilidade dos autores

Os autores são os responsáveis pela veracidade e pelo ineditismo do trabalho. O manuscrito deve ser submetido acompanhado de uma Declaração de Responsabilidade, assinada por todos os autores, na qual afirmam que o estudo não foi publicado anteriormente, parcial ou integralmente, em meio impresso ou eletrônico, tampouco encaminhado para publicação em outros periódicos, e que todos os autores participaram na elaboração intelectual de seu conteúdo.

#### Declaração de Responsabilidade

Este documento deve ser encaminhado juntamente com o manuscrito, de acordo com o modelo a seguir.

Os autores do manuscrito intitulado (título do manuscrito), submetido à Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, declaram que:

a) Este manuscrito representa um trabalho original, cujo conteúdo integral ou parcial ou substancialmente semelhante não foi publicado ou submetido a outro periódico ou outra forma de publicação, seja no formato impresso ou eletrônico.

b) Houve participação efetiva de todos os autores relacionados no trabalho, tornando pública sua responsabilidade pelo conteúdo apresentado.

c) A versão final do manuscrito foi aprovada por todos os autores.

d) Não há qualquer conflito de interesse dos autores em relação a este manuscrito (ou existem conflitos de interesses dos autores em relação a este manuscrito (no caso de haver, deve-se descrever nesta passagem, o conflito ou conflitos de interesse existentes).

(Registrar local, data e nome; a Declaração de Responsabilidade deve ser assinada por todos os autores do manuscrito).

Os itens da Declaração de Responsabilidade estão incorporados no Passo 1 da submissão de manuscritos pelo sistema eletrônico. Adicionalmente, o documento assinado por todos os autores deverá ser digitalizado e anexado no Passo 4 – Transferência de documentos suplementares.

#### Critérios de autoria

Os critérios de autoria devem se basear nas deliberações do ICMJE/Normas de Vancouver. O reconhecimento da autoria está fundamentado em contribuição substancial, relacionada aos

seguintes aspectos: (i) concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados; (ii) redação ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual do manuscrito; (iii) aprovação final da versão a ser publicada; e (iv) responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade. Todos aqueles designados como autores devem atender aos quatro critérios de autoria, e todos aqueles que preencherem os quatro critérios devem ser identificados como autores.

Os autores, ao assinarem a Declaração de Responsabilidade, afirmam a participação de todos na elaboração do manuscrito e assumem, publicamente, que são responsáveis por seu conteúdo. Ao final do texto do manuscrito, deve ser incluído um parágrafo com a informação sobre a contribuição de cada autor para sua elaboração.

De acordo com o ICMJE, o reconhecimento a pessoas que colaboraram em alguma etapa, mas que não atendem aos critérios de autoria, pode ser feito nos agradecimentos, e sua identificação poderá ser individual ou em grupo.

### Agradecimentos

Quando desejável e pertinente, recomenda-se a nomeação, ao final do manuscrito, das pessoas que colaboraram com o estudo, embora não tenham preenchido os critérios de autoria adotados por esta publicação. Os autores são os responsáveis pela obtenção da autorização dessas pessoas antes de nomeá-las em seus agradecimentos, dada a possibilidade de os leitores inferirem que elas subscrevem os dados e conclusões do estudo. Também podem constar agradecimentos a instituições, pelo apoio financeiro ou logístico à realização do estudo. Devem-se evitar os agradecimentos impessoais – por exemplo: “a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realização deste trabalho”.

## Fontes de financiamento

Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte – institucional ou privado – para a realização do estudo e citar o número dos respectivos processos. Fornecedores de materiais, equipamentos, insumos ou medicamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo-se cidade, estado e país de origem desses fornecedores. Essas informações devem constar da Declaração de Responsabilidade e da folha de rosto do artigo.

## Conflito de interesses

Conflitos de interesses, por parte dos autores, são situações em que estes possuem interesses – aparentes ou não – capazes de influir no processo de elaboração dos manuscritos. São conflitos de natureza diversa – pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira – a que qualquer um pode estar sujeito, razão por que os autores devem reconhecê-los e revelá-los, quando presentes, na Declaração de Responsabilidade assinada, ao submeterem seu manuscrito para publicação.

## Ética na pesquisa envolvendo seres humanos

A observância dos preceitos éticos referentes à condução, bem como ao relato da pesquisa, é de inteira responsabilidade dos autores, respeitando-se as recomendações éticas contidas na Declaração de Helsinque (disponível em <http://www.wma.net>). Para pesquisas realizadas com seres humanos no Brasil, os autores devem observar, integralmente, as normas constantes nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (disponível em <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>); e nº 510, de 7 de abril de 2016

(disponível em <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>), e em resoluções complementares, para situações especiais. Os procedimentos éticos adotados na pesquisa devem ser descritos no último parágrafo da seção de métodos. Sempre que pertinente, deve ser informado o número do protocolo e data da aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa. No caso de ensaio clínico, será necessária a indicação do número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo ICMJE. No caso de revisão sistemática, é desejável a indicação do número de registro do protocolo na base de registros PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews).

#### Considerações sobre equidade de sexo e gênero

Considerando a necessidade de atenção ao uso das categorias de sexo e/ou gênero na pesquisa e na comunicação científica, e que as diferenças de sexo e/ou gênero são frequentemente negligenciadas no desenho, na condução e no relato dos estudos, a RESS orienta para a observação dos princípios da Diretriz SAGER (Sex and Gender Equity in Research), disponível em <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/sager-guidelines/> (inglês) e <https://goo.gl/zwTZqy> (português), segundo a qual:

Os autores devem usar os termos sexo e gênero com cuidado, para se evitar confusão em seu uso.

Quando os sujeitos da pesquisa compreendem organismos capazes de diferenciação por sexo, a pesquisa deve ser delineada e conduzida de modo que possa revelar diferenças relacionadas ao sexo nos resultados, mesmo que estas não sejam inicialmente esperadas.

Quando os sujeitos também puderem ser diferenciados por gênero (conformados por circunstâncias sociais e culturais), a pesquisa deve ser conduzida de modo similar,

considerando-se adicionalmente categorias de gênero.

#### Compartilhamento de dados

Relatos de ensaios randomizados controlados e de qualquer outro tipo de estudo de intervenção somente serão considerados para publicação se os autores se comprometerem a disponibilizar os dados relevantes dos participantes (sem identificação individual), em acesso aberto ou de forma individualizada, em atendimento a pedido.

Para todos os artigos de pesquisa com dados primários ou secundários, a RESS incentiva os autores a compartilharem os dados abertamente ou vincularem seus artigos aos dados brutos dos estudos. A RESS também incentiva o compartilhamento das rotinas de programação dos softwares estatísticos para a realização das análises, por meio de arquivos suplementares que podem ser publicados na versão eletrônica da revista.

#### Direito de reprodução

O conteúdo publicado na RESS encontra-se sob uma Licença Creative Commons do tipo BY-NC. Sua reprodução – total ou parcial – por outros periódicos, tradução para outro idioma ou criação de vínculos eletrônicos é permitida mediante atendimento aos requisitos deste tipo de licença, que incluem a possibilidade de se compartilhar e adaptar o material, desde que atribuído o crédito apropriado, e para uso não comercial.

Os autores devem estar de acordo com os seguintes termos:

a) Autores mantêm os direitos autorais e concedem ao periódico o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob a Licença Creative Commons

Attribution que permite o compartilhamento do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial neste periódico.

b) Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não exclusiva da versão do trabalho publicada neste periódico (por exemplo: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial neste periódico.

c) Autores têm permissão para (e são estimulados a) publicar e distribuir seu trabalho online (por exemplo: em repositórios institucionais ou na sua página pessoal) uma vez que isso pode gerar alterações produtivas, bem como aumentar o impacto e a citação do trabalho publicado. Solicita-se que a divulgação seja feita somente após a aprovação do artigo para publicação, de modo a se garantir o cegamento da identificação dos autores durante o processo editorial.

#### Preparo dos manuscritos para submissão

Para o preparo dos manuscritos, os autores devem orientar-se pelo documento Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos, do ICMJE.

A versão original deste documento – em inglês – encontra-se disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>

A versão traduzida para o português das recomendações do ICMJE/Normas de Vancouver foi publicada na RESS v. 24, n. 3, 2015, disponível em: <https://goo.gl/HFaUz7>.

Recomenda-se que a estrutura do manuscrito esteja em conformidade com as orientações

constantes nos guias de redação científica, de acordo com o seu delineamento. Abaixo são relacionados os principais guias pertinentes ao escopo da RESS. A relação completa encontra-se no website da Rede EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research), disponível em: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines>

A seguir são relacionados os principais guias.

Estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversal): STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), disponível em: <http://www.strobe-statement.org/>

Ensaio clínico: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), disponível em: <http://www.consort-statement.org/>

Revisões sistemáticas: PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), disponível em: <http://www.prisma-statement.org/> (inglês) e <https://goo.gl/NfUawv> (português).

Estimativas em saúde: GATHER (Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting), disponível em: <http://gather-statement.org/> (inglês) e <https://goo.gl/VXLMhW> (português).

Relato de sexo e gênero: SAGER (Sex and Gender Equity in Research), disponível em: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/sager-guidelines/> (inglês) e <https://goo.gl/zwTZqy> (português)

Formato dos manuscritos

Serão acolhidos manuscritos redigidos em língua portuguesa. O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, utilizando fonte Times New Roman 12, no formato RTF (Rich Text Format) ou DOC (Documento do Word), em folha de tamanho A4, com margens de 3cm. Não são aceitas notas de rodapé.

Cada manuscrito, obrigatoriamente, deverá conter:

Folha de rosto

a) Modalidade do manuscrito;

b) Título do manuscrito, em português, inglês e espanhol;

c) Título resumido, em português;

d) Nome, instituição de afiliação, unidade ou departamento (somente uma instituição de afiliação por autor), cidade, estado, país e e-mail de cada um dos autores;

e) Nome do autor correspondente, endereço completo, e-mail e telefone;

f) Paginação e número máximo de palavras nos resumos e no texto;

g) Nomes das agências financiadoras e números dos processos, quando pertinente; e

h) No caso de manuscrito redigido com base em monografia, dissertação ou tese acadêmica, indicação do autor e título do trabalho, nome da instituição de ensino e ano de defesa.

Resumo

Deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 180 palavras, estruturado com as seguintes seções: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Para a modalidade relato de experiência, o resumo deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, não necessariamente em formato estruturado.

### Palavras-chave

Deverão ser selecionadas quatro a seis, impreterivelmente a partir da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), vocabulário estruturado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo nome original de Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos (disponíveis em: <http://decs.bvs.br>).

### Abstract

Versão fidedigna do Resumo, redigida em inglês, contendo as seguintes seções: Objective, Methods, Results e Conclusion.

### Keywords

Versão em inglês das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

### Resumen

Versão em espanhol do Resumo, contendo as seguintes seções: Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusión.

### Palabras-clave

Versão em espanhol das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

### **Texto completo**

O texto de manuscritos nas modalidades de artigo original e nota de pesquisa deverão apresentar, impreterivelmente, as seguintes seções, nesta ordem: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Contribuição dos Autores e Referências. Tabelas e figuras deverão ser referidas nos Resultados e apresentadas ao final do artigo, quando possível, ou em arquivo

separado (em formato editável).

### **Definições e conteúdos das seções:**

**Introdução** – deverá apresentar o problema gerador da questão de pesquisa, a justificativa e o objetivo do estudo, nesta ordem.

**Métodos** – deverá conter a descrição do desenho do estudo, da população estudada, dos métodos empregados, incluindo, quando pertinente, o cálculo do tamanho da amostra, a amostragem, os procedimentos de coleta dos dados, as variáveis estudadas com suas respectivas categorias, os procedimentos de processamento e análise dos dados; quando se tratar de estudo envolvendo seres humanos ou animais, devem estar contempladas as considerações éticas pertinentes (ver seção Ética na pesquisa envolvendo seres humanos).

**Resultados** – síntese dos resultados encontrados: é desejável incluir tabelas e figuras autoexplicativas (ver o item Tabelas e figuras destas Instruções).

**Discussão** – comentários sobre os resultados, suas implicações e limitações; confrontação do estudo com outras publicações e literatura científica de relevância para o tema. O último parágrafo da seção deverá conter as conclusões e implicações dos resultados para os serviços ou políticas de saúde.

**Contribuição dos autores** – parágrafo descritivo da contribuição específica de cada um dos autores.

**Referências** – para a citação das referências no texto, deve-se utilizar o sistema numérico; os

números devem ser grafados em sobrescrito, sem parênteses, imediatamente após a passagem do texto em que é feita a citação, separados entre si por vírgulas; em caso de números sequenciais de referências, separá-los por um hífen, enumerando apenas a primeira e a última referência do intervalo sequencial de citação (exemplo: 7,10-16). As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto, após a seção Contribuição dos autores. Em cada referência, deve-se listar até os seis primeiros autores, seguidos da expressão “et al.” para os demais; os títulos de periódicos deverão ser grafados de forma abreviada de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>) ou no Portal de Revistas Científicas de Saúde (<http://portal.revistas.bvs.br>); títulos de livros e nomes de editoras deverão constar por extenso; as citações são limitadas a 30; para artigos de revisão sistemática e metanálise, não há limite de citações, e o manuscrito fica condicionado ao limite de palavras definidas nestas Instruções; sempre que possível incluir o DOI do documento citado; o formato das Referências deverá seguir as Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos, do ICMJE (disponíveis em: <http://www.icmje.org/>) e do Manual de citações e referências na área da medicina, elaborado pela equipe da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), com adaptações, conforme os exemplos a seguir:

### **Artigos de periódicos**

1. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta, DC, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. *Epidemiol Serv Saude*. 2015 abr-jun; 24(2):197-206. doi: 10.5123/S1679-49742015000200002

**Títulos de publicações com nome científico (letra maiúscula e itálico) - aplica-se os para**

### **demais tipos de publicações:**

2. Jagetia GC, Baliga MS, Venkatesh P. Influence of seed extract of *Syzygium Cumini* (Jamun) on mice exposed doses of  $\gamma$ -radiation. *J Radiat Res*. 2005 Mar;46(1):59-65.

Quando há quando há indicação de autoridade da obra além da autoria principal e quando há autoria de Organização e Pessoa física (aplica-se para todos os tipos de publicações:

3. International Committee of Medical Journal Editors; Duarte EF, Pansani TSA, tradutoras. Recomendações para elaboração, redação, edição e publicação de trabalhos acadêmicos em periódicos médicos. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015 jul-set;24(3):577-601. doi: 10.5123/S1679-49742015000300025

### **Artigo de revista eletrônica**

4. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2011 dez [citado 2012 fev 6];20(4):93-107. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>. doi: 10.5123/S1679-49742011000400002

5. Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

### **- Volume com suplemento**

6. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. Rev Saude Publica. 2009 Nov;43 Supl 2:74-82. doi: 10.1590/S0034-89102009000900010

### **- Número com suplemento**

7. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Moraes Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. Rev Bras Epidemiol. 2008 mai 11(2 Supl 1):159-67. doi: 10.1590/S1415-790X2008000500017

### **- Em fase de impressão**

8. Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e diabetes associado à hipertensão arterial no Brasil: análise das pesquisas nacionais por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. Epidemiol Serv Saude. No prelo 2012.

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. Forthcoming 2006.

### **Livros**

9. Pereira MG. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

### **- Autoria institucional**

10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

11. Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral (Mato Grosso). Informativo populacional e econômico de Mato Grosso: 2008. Cuiabá: Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral; 2008.

### **Livros (monografias) em meio eletrônico**

12. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

13. Collins SR, Kriss JL, Davis K, Doty MM, Holmgren AL. Squeezed: why rising exposure to health care costs threatens the health and financial well-being of American families [Internet]. New York: Commonwealth Fund; 2006 [cited 2006 Nov 2]. 34 p. Available from: [http://www.cmwf.org/usr\\_doc/Collins\\_squeezedrisinghlthcarecosts\\_953.pdf](http://www.cmwf.org/usr_doc/Collins_squeezedrisinghlthcarecosts_953.pdf)

### **- Capítulos de livros**

Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro:

14. Hill AVS. Genetics and infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 49-57.

Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo:

15. Löwy I. Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. Capítulo 5, Estilos de controle: mosquitos, vírus e humanos; p. 249-315.

- Capítulos de livros (monografias) em meio eletrônico

16. Shrader-Frechette K. Ethical issues in environmental and occupational health. In: Jennings B, Kahn J, Mastroianni A, Parker LS, editors. Ethics and public health: model curriculum [Internet]. Washington: Association of Schools of Public Health; 2003 [cited 2006 Nov 20]. p. 159-92. Available from: <http://www.asph.org/UserFiles/EthicsCurriculum.pdf>

Anais de congresso

- Publicados em livros

17. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças; 2011 out 31-nov 3; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

18. Oliveira DMC, Montoni V. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado de

Alagoas – 2002. In: 19ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 7ª Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses. 2003 out 24-26; Uberaba. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2003. p. 21-2. (Rev Soc Bras Med Trop, vol. 36, supl. 2).

- Anais de congresso em meio eletrônico

19. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11ª Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças [Internet]; 2011 out 31-nov 3; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [citado 2018 nov 25]. p. 142. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anais\\_11\\_expoepi.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anais_11_expoepi.pdf)

### **Portarias e leis**

20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações sobre óbitos e nascidos vivos para os Sistemas de Informações em Saúde sob gestão da Secretaria de Vigilância em Saúde. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

21. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

### **Portarias e leis em meio eletrônico**

22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 14, de 13 de agosto de 2015. Instituir o Corpo Editorial da Epidemiologia e Serviços de Saúde - revista do Sistema Único de Saúde do Brasil (RESS) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2015 ago 15 [citado 2018 nov 25]; Seção 1:48. Disponível em: [http://www.lex.com.br/legis\\_27014660\\_PORTARIA\\_N\\_14\\_DE\\_13\\_DE\\_AGOSTO\\_DE\\_2015.aspx](http://www.lex.com.br/legis_27014660_PORTARIA_N_14_DE_13_DE_AGOSTO_DE_2015.aspx)

### **Documentos eletrônicos**

23. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

24. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2011 dez [citado 2012 fev 6]; 20(4):93-107. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>

### **Teses e dissertações**

25. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

26. Daufenbach LZ. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador

(BA): Universidade Federal da Bahia; 2008.

### **Teses e dissertações em meio eletrônico**

27. Gonçalves SA. Controle do reservatório canino para leishmaniose visceral, na regional noroeste de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011 [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/SMOC-9DWPFJ>

### **Sites**

28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Idosos mostram disposição e contribuem com o Censo Agropecuário [Internet]. 2018. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018 [atualizado 2018 maio 25; citado 2018 nov 23]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/19740-idosos-mostram-disposicao-e-contribuem-com-o-censo-agropecuario>

29. Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; 2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>

30. Campus Virtual de Saúde Pública. BIREME disponibiliza curso online para Acesso e Uso de Informação Científica em Saúde [Internet]. [Local desconhecido]: Campus Virtual de Saúde Pública; [data desconhecida] [citado 2018 nov 23]. Disponível em: <http://brasil.campusvirtuaisp.org/node/348724>

## **Programa de computador**

31. Microsoft. Microsoft Office Excel. Versão 2016. [Redmond]: Microsoft; 2018. Disponível em: <https://products.office.com/pt-br/excel>

32. Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Version 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

No caso de ter sido usado algum software para gerenciamento das referências (por exemplo, Zotero, Endnote, Mendeley, Reference Manager ou outro), as referências deverão ser convertidas para o texto no formato definido nesta Instrução. A exatidão das referências constantes na listagem e a correta citação no texto são de exclusiva responsabilidade dos autores.

## **Tabelas e figuras**

Artigos originais e de revisão deverão conter até cinco tabelas e/ou figuras, no total. Para notas de pesquisa, o limite é de três tabelas e/ou figuras; e para relatos de experiência, quatro tabelas e/ou figuras.

As figuras e as tabelas devem ser colocadas ao final do manuscrito (quando possível) ou em arquivos separados, por ordem de citação no texto, sempre em formato editável. Os títulos das tabelas e das figuras devem ser concisos e evitar o uso de abreviaturas ou siglas; estas, quando indispensáveis, deverão ser descritas por extenso em legendas ao pé da própria tabela ou figura.

Tabelas e figuras devem ser elaboradas em branco e preto ou escala de cinza.

As tabelas devem ser elaboradas, preferencialmente, de acordo com as Normas de apresentação

tabular, 3ª edição do IBGE (<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>).

Tabelas e quadros (estes, classificados e intitulados como figuras) devem ser apresentados em arquivo de texto. São aceitos arquivos dos tipos: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text).

Organogramas e fluxogramas devem ser apresentados em arquivo de texto ou em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

Mapas devem ser apresentados em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Mapas originalmente produzidos em formato de imagem e posteriormente salvos em formato vetorial não serão aceitos.

Gráficos devem ser apresentados em formato vetorial. São aceitos arquivos dos tipos: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

Imagens de satélite e fotografias devem ser apresentadas em arquivos dos tipos: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura e limite de tamanho do arquivo de 10Mb.

#### Uso de siglas

Recomenda-se evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. Siglas ou acrônimos só devem ser empregados quando forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito. Exemplos de siglas consagradas: ONU, HIV, aids.

Siglas ou acrônimos de até três letras devem ser escritos com letras maiúsculas (exemplos:

DOU; USP; OIT). Na primeira citação no texto, os acrônimos desconhecidos devem ser escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas compostas apenas por consoantes devem ser escritas em letras maiúsculas. Siglas com quatro letras ou mais devem ser escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (exemplos: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra (siglema), ou seja, que incluam vogais e consoantes, devem ser escritas apenas com a inicial maiúscula (exemplos: Funasa; Datasus; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente devem ser escritas como foram criadas (exemplos: CNPq; UnB). Para as siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se universalmente aceita; ou seu uso na forma original, se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla (exemplo: Unesco = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido nominal: é o caso de AIDS (em inglês), a síndrome da imunodeficiência adquirida. Quanto a esta sigla, a Comissão Nacional de Aids do Ministério da Saúde (que se faz representar pela sigla CNAIDS) decidiu recomendar que todos os documentos e publicações do ministério nomeiem por sua forma original em inglês – aids –, em letras minúsculas (Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Funasa, 2004. 272p.). Confira o Siglário Eletrônico do Ministério da Saúde.

#### Análise e aceitação dos manuscritos

Serão acolhidos apenas os manuscritos formatados de acordo com estas Instruções e cuja temática se enquadre no escopo da revista. Uma análise preliminar verificará o potencial para publicação e seu interesse para os leitores da revista, o atendimento aos requisitos éticos e o relatório do sistema de detecção de plágio. Trabalhos que não atenderem a essas exigências

serão recusados.

A revista adota o sistema Ithenticate para identificação de plágio.

Os manuscritos considerados potencialmente publicáveis na RESS seguem no processo editorial, composto pelas seguintes etapas:

1) Revisão técnica – realizada pelo Núcleo Editorial. Consiste fundamentalmente da revisão de aspectos de forma e redação científica, para que o manuscrito atenda a todos os itens detalhados nas instruções aos autores da revista e esteja apto a ingressar no processo de revisão externa por pares.

2) Revisão externa por pares – realizada por pelo menos dois revisores externos ao corpo editorial da RESS (revisores ad hoc), que apresentem sólido conhecimento na área temática do manuscrito. Nessa etapa, espera-se que os revisores ad hoc avaliem o mérito científico e o conteúdo dos manuscritos. A RESS adota o modelo de revisão por pares duplo-cego, no qual os revisores ad hoc não conhecem a identidade dos autores e não são identificados na revisão enviada aos autores. Os revisores ad hoc devem seguir os requisitos éticos para revisores recomendados pelo COPE, disponíveis em:  
[http://publicationethics.org/files/Ethical\\_guidelines\\_for\\_peer\\_reviewers\\_0.pdf](http://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf)

3) Revisão pelo Núcleo Editorial – após a submissão da versão reformulada do manuscrito, de acordo com a revisão externa por pares, o Núcleo Editorial avalia novamente o manuscrito, verificando o atendimento ou a justificativa às sugestões dos revisores ad hoc, bem como, quando pertinente, indica aspectos passíveis de aprimoramento na apresentação do relato do estudo, assim como questões afeitas à observação de padrões de apresentação adotados para

publicação na RESS. Nessa etapa, também é verificado novamente o atendimento às instruções aos autores da revista.

4) Revisão final pelo Comitê Editorial – após o manuscrito ser considerado pré-aprovado para publicação pelo Núcleo Editorial, é avaliado por um membro do Comitê Editorial, com conhecimento na área temática do estudo. Nessa etapa, o manuscrito pode ser considerado aprovado e pronto para publicação, aprovado para publicação com necessidade de ajustes ou não aprovado para publicação.

Ressalta-se que, em todas as etapas, poderá ser necessária mais de uma rodada de revisão.

As considerações serão enviadas aos autores com prazo definido para a devolução da versão reformulada do manuscrito. Recomenda-se aos autores atenção às comunicações que serão enviadas ao endereço de e-mail informado na submissão, assim como para a observação dos prazos para resposta. A não observação dos prazos para resposta, especialmente quando não justificada, poderá ser motivo para descontinuação do processo editorial do manuscrito.

Se o manuscrito for aprovado para publicação, mas ainda se identificar a necessidade de pequenas correções e ajustes no texto, os editores da revista reservam-se o direito de fazê-lo, sendo os autores informados a respeito.

#### Prova de prelo

Após a aprovação do manuscrito, a prova de prelo será encaminhada ao autor principal por e-mail, em formato PDF. Feita a revisão da prova, o autor deverá encaminhar à Secretaria Executiva da revista sua autorização para publicação do manuscrito, no prazo determinado pelo Núcleo Editorial.

Em caso de dúvidas sobre quaisquer aspectos relativos a estas Instruções, os autores devem entrar em contato com a Secretaria da RESS por meio do endereço eletrônico: [ress.svs@gmail.com](mailto:ress.svs@gmail.com) ou [revista.svs@saude.gov.br](mailto:revista.svs@saude.gov.br)

Endereço para correspondência

Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviço/SVS/MS

Epidemiologia e Serviços de Saúde

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO700 - 7º, Asa Norte, Brasília-DF,  
Brasil. CEP: 70.719-040

Responsável: Elisete Duarte

Telefones: (61) 3315-3464 / 3315-3714

Envio de manuscritos

A RESS não efetua cobrança de taxas de submissão, avaliação ou publicação de artigos. A submissão dos manuscritos deverá ser feita via Sistema SciELO de Publicação. Caso os autores não recebam e-mail com a confirmação da submissão, deverão entrar em contato por meio do endereço eletrônico alternativo: [ress.svs@gmail.com](mailto:ress.svs@gmail.com).

Como arquivo suplementar, os autores devem anexar a Declaração de Responsabilidade, assinada por todos eles, digitalizada em formato PDF.

No momento da submissão, os autores poderão indicar até três possíveis revisores, também especialistas no assunto abordado em seu manuscrito. Eles ainda poderão indicar, opcionalmente, até três revisores especialistas aos quais não gostariam que seu manuscrito fosse submetido. Caberá aos editores da revista a decisão de acatar ou não as sugestões dos autores.

Lista de itens de verificação prévia à submissão

1. Formatação: fonte Times New Roman 12, tamanho de folha A4, margens de 3cm, espaço

duplo, páginas com numeração.

## 2. Folha de rosto:

- a) Modalidade do manuscrito;
- b) Título do manuscrito, em português, inglês e espanhol;
- c) Título resumido, em português;
- d) Nome, instituição de afiliação, unidade ou departamento (somente uma instituição de afiliação por autor), cidade, estado, país, ORCID iD e e-mail de cada um dos autores;
- e) Nome do autor correspondente, endereço completo, e-mail e telefone;
- f) Paginação e número máximo de palavras nos resumos e no texto;
- g) Nomes das agências financiadoras e números dos processos, quando pertinente; e
- h) No caso de manuscrito redigido com base em monografia, dissertação ou tese acadêmica, indicação do autor e título do trabalho, nome da instituição de ensino e ano de defesa.

3. Resumo e palavras-chave: em português, inglês e espanhol, para artigos originais, de revisão e notas de pesquisa, em formato estruturado: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão. Palavras-chave/Keywords/Palabras clave, selecionadas entre os Descritores em Ciências da Saúde (disponível em: <http://decs.bvs.br/>).

4. Corpo do manuscrito: artigos originais, de revisão e notas de pesquisa devem conter as seguintes seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. Observar o limite de palavras de cada modalidade.

5. Informação sobre o número e a data de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa; número de registro do ensaio clínico ou da revisão sistemática; e outras considerações éticas, no último

parágrafo da seção de Métodos.

6. Parágrafo contendo a contribuição dos autores.

7. Agradecimentos somente com anuência das pessoas nomeadas.

8. Referências normalizadas segundo o padrão ICMJE (Normas de Vancouver), ordenadas e numeradas na sequência em que aparecem no texto; convém verificar se todas estão citadas no texto e se sua ordem-número de citação corresponde à ordem-número em que aparecem na lista das Referências, ao final do manuscrito.

9. Tabelas e figuras – para artigos originais e de revisão, somadas, não devem exceder o número de cinco; para notas de pesquisa, não devem exceder o total de três; e para relatos de experiência, não devem exceder o total de quatro.

10. Declaração de Responsabilidade, assinada por todos os autores.