



CURSO DE BIOMEDICINA

THAISE KREZMANN DALAZEM

**CITOMEGALVIROSE CONGÊNITA COM SEQUELAS PRECOSES E TARDIAS
EM NEONATOS ASSINTOMÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SANTA MARIA – RS

2021

THAISE KRETZMANN DALAZEM

**CITOMEGALOVIROSE CONGÊNITA COM SEQUELAS PRECOCES E TARDIAS
EM NEONATOS ASSINTOMÁTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto de trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG II.

Orientador: Prof. Dr. Huander Felipe Andreolla

SANTA MARIA – RS

2021

NOTA AO LEITOR

Este manuscrito será submetido na Revista Saúde da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) na modalidade de “*Artigo de revisão*”. As normas de publicação da referida revista encontram-se dispostas no ANEXO 1.

Artigo de Revisão:

Citomegalovirose congênita com sequelas precoces e tardias em neonatos assintomáticos: uma revisão sistemática.

Review Article:

Congenital cytomegalovirus with early and long-term sequelae in asymptomatic neonates: a systematic review.

Título corrido: cCMV em neonatos assintomáticos

Autores e Afilições:

Thaise Kretzmann Dalazem¹ & Huander Felipe Andreolla²

¹Graduanda em Biomedicina – Universidade Franciscana – Santa Maria – RS, Brasil

²Professor, Doutor em Ciências: Hepatologia - Universidade Franciscana – Santa Maria – RS, Brasil

Correspondência:

Huander Felipe Andreolla

Universidade Franciscana – UFN – Laboratório de Diagnóstico Molecular

Rua dos Andradas, 1614 – Santa Maria – RS

Cep 97010-032

E-mail: huanderandreolla@yahoo.com.br

Resumo:

O Citomegalovirus humano (hCMV) é considerado o agente etiológico mais comum em se tratando de infecções congênitas e perinatal em todas as regiões do mundo. Essa infecção quando adquirida ao longo do período gestacional pode acarretar desde agravos discretos, subclínicos e assintomáticos até significativas más-formações fetais, calcificações cranianas e potencial risco de prematuridade, óbito ou até mesmo abortamento. Embora as infecções de caráter sintomático sejam os achados mais frequentes, pouco se investiga ou até mesmo se relata a respeito, sobretudo em razão de que não são indicadas terapias farmacológicas nesses casos. Infelizmente, os resultados dessa infecção congênita assintomática são percebidos tardiamente, estando, dentre os mais comuns o acometimento neurológico e potenciais perdas auditivas neurossensoriais. Desse modo, essa revisão reúne estudos que abordam a detecção de neonatos assintomáticos acometendo crianças à problemas neurossensoriais, perdas auditivas como a mais comum. Sendo assim, a detecção da presença do vírus logo após o nascimento colabora para um diagnóstico rápido e possibilitando um devido acompanhamento e minimizando as sequelas precoces e/ou tardias que possam aparecer durante o desenvolvimento psicomotor nos primeiros anos de vida da criança.

Palavras chave: Infecção Congênita Citomegalovírus; danos neurológicos; perda de audição; assintomáticos e sequelas.

Abstract:

Human cytomegalovirus (hCMV) is considered the most common etiologic agent when it comes to congenital and perinatal infections in all regions of the world. This infection, when acquired throughout the gestational period, can cause from discrete, subclinical and asymptomatic conditions to significant fetal malformations, cranial calcifications and potential risk of prematurity, death or even abortion. Although symptomatic infections are the most frequent findings, little is investigated or even reported on, especially since pharmacological therapies are not indicated in these cases. Unfortunately, the results of this asymptomatic congenital infection are perceived late, the most common being neurological impairment and potential sensorineural hearing loss. Thus, this review brings together studies that address the detection of asymptomatic neonates affecting children with sensorineural problems, hearing loss as the most common. Thus, the detection of the presence of the virus shortly after birth contributes to a rapid diagnosis and allows for proper monitoring and minimizing the early and / or late sequelae that may appear during the psychomotor development in the child's first years of life.

Keywords: Congenital cytomegalovirus infection; neurological damage; hearing loss, asymptomatic and sequelae.

INTRODUÇÃO

A infecção congênita de etiologia viral mais frequentemente relatada é causada pelo Citomegalovírus humano (hCMV). O vírus hCMV pertence a subfamília *Betaherpesviridae* e estruturalmente caracteriza-se por apresentar um envelope lipídico e por um capsídeo de morfologia icosaédrica, o qual envolve uma molécula de DNA de fita dupla, que configura seu material genético. Esse agente viral possui ampla distribuição no mundo, estando sua prevalência associada de modo importante as condições sanitárias deficitárias podendo alcançar índices equivalentes a 100% em países subdesenvolvidos¹⁻⁴.

A transmissão de hCMV pode ocorrer através do contato direto ou indireto, de pessoa a pessoa, especialmente nos primeiros anos de vida, mas notoriamente essa infecção ganha especial impacto quando ocorre durante o período gestacional^{1,4}. No entanto, a aquisição do vírus pode ocorrer em outros períodos ao longo da vida, em situações nas quais haja contato com saliva, lágrimas, urina, fezes, leite materno, sêmen e outras substâncias e secreções de indivíduos infectados^{1,4-6}. De modo geral, a infecção quando ocorre no período pós-natal cursa com achados clínicos compatíveis a uma síndrome “*mononucleose-like*”, frequentemente autolimitada e sem maiores complicações ao indivíduo. No entanto, quando adquirida ao longo do período gestacional pode resultar em complicações variadas que podem incluir desde abortamentos, má-formação fetal e sequelas graves como microcefalia, *rash* cutâneo e hepatoesplenomegalia até discretas alterações, as quais respondem por cerca de 90% dos casos^{3,7-9}.

Em se tratando desse elevado percentual de neonatos com Citomegalovirus congênito (cCMV), estima-se que 25% deverão desenvolver sequelas ao longo da vida como perdas sensoriais e auditivas, anormalidades neurológicas tardias e atrasos no desenvolvimento, entre outras. A detecção desses agravos de forma tardia aliada ao fato de se subestimar essa infecção em locais com alta soroprevalência acarreta prejuízos notórios ao desenvolvimento de fala e de desenvolvimento cognitivo das crianças. Além disso, a investigação laboratorial desse agente infeccioso apenas se dá no âmbito de cenário sintomático ou quando em suspeita e/ou confirmação da mãe positiva para citomegalovirose⁷⁻¹⁰.

Dentre os métodos laboratoriais utilizados para a confirmação diagnóstica da cCMV podem ser empregados testes sorológicos em neonatos através dos quais se avalia a soroconversão e detecção de Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) anticitomegalovirus. Além disso pode ainda ser utilizada a cultura celular realizada a partir de amostras clínicas como a urina de neonatos, sendo posteriormente confirmadas por

imunofluorescência e, também diagnóstico molecular por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) ^{1,2}.

Um dos grandes desafios nesse sentido é conhecer quais as sequelas que estão mais frequentemente associadas à cCMV, tanto de manifestação imediata quanto de a longo prazo. Como não há consenso ou recomendação de tratamento farmacológico para essa grande parcela de indivíduos com infecção assintomática, tais conhecimentos subsidiam o estabelecimento de programas de triagem consistentes a fim de que se possa estabelecer redes de suporte multiprofissional visando detectar uma infecção silenciosa a fim de minimizar seus efeitos igualmente silenciosos^{11,12}. Diante disso, conforme as diretrizes orientadas na 5ª Conferência Internacional de Citomegalovirose congênita, realizada em Brisbane parece ser razoável a testagem em massa de neonatos assintomáticos, especialmente em países com elevada soroprevalência como o Brasil a fim de que se possa assistir e cuidar da melhor forma possível os neonatos acometidos de cCMV assintomática¹².

Nesse sentido, esse estudo objetivou revisar, na literatura científica, as principais sequelas precoces e tardias relacionadas à infecção congênita de hCMV em neonatos assintomáticos.

METODOLOGIA

O presente estudo configura-se uma pesquisa detalhada realizada através de repositórios virtuais de revistas indexadas com o objetivo de reunir a literatura científica publicada acerca sequelas precoces e tardias causadas por hCMV observadas em neonatos assintomáticos.

Foram pesquisados artigos sem restrição de línguas e nem ano de publicação, utilizando-se como palavras-chave os termos correspondentes em língua inglesa: “infecção congênita por citomegalovírus”, “danos neurológicos”, “perda de audição”, “assintomático” e “sequelas”.

A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo no dia 18 de novembro de 2020, aplicando-se filtros para delimitar estudos de base clínica realizados em humanos. Os descritores utilizados para a busca foram: ((((((congenital cytomegalovirus infection) AND (neurological damage)) OR (congenital cytomegalovirus infection)) AND (hearing loss)) OR (congenital cytomegalovirus infection)) AND (Asymptomatic)) OR (congenital cytomegalovirus infection)) AND (sequelae)).

Foram excluídos da análise artigos de revisão, artigos de relatos de caso, artigos que apresentassem a narrativa de infecção sintomática por hCMV ao nascimento ou ainda sobre

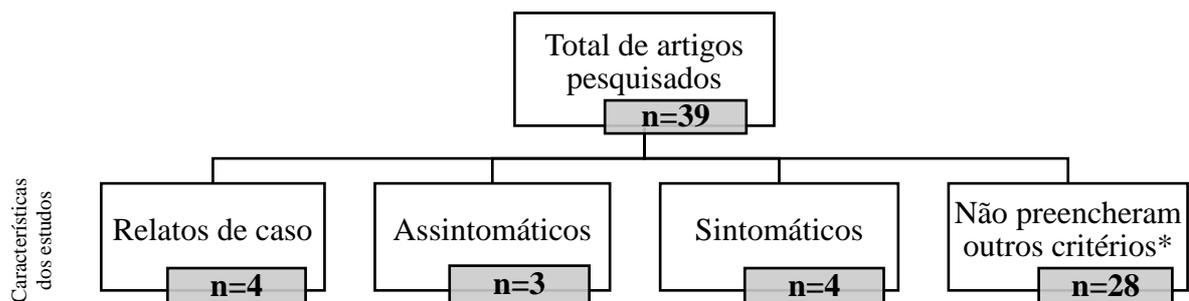
outras infecções congênicas que pudessem acarretar viés de confusão na análise dos dados, como por exemplo infecção por HIV, *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, entre outros.

Considerando as orientações do *Joint Committee on infant Hearing*¹¹, foram consideradas sequelas precoces identificadas até os primeiros 3 meses de idade e tardias a partir desta idade, podendo aparecer até os 44 meses de idade em média, através de avaliação clínica formada por exames de audiometria como testes de emissão otoacústicas evocadas (EOA) e confirmadas pelo teste de potencial evocado auditivo de troco encefálico (PEATE), juntamente com exames de imagem de tomografia computadorizada (TC)^{13,14}.

RESULTADOS

Através dos critérios relacionados acima foram encontrados 39 artigos, dentre os quais apenas três (3), ou seja, 7,6% preencheram totalmente os critérios de exclusão e inclusão (Figura 1). O quantitativo de artigos não incluídos na leitura e análise bem como a principal característica que motivou sua exclusão seguem igualmente abaixo.

Figura 1: Frequência absoluta dos artigos pesquisados de acordo com os critérios de seleção.



*Artigos de revisão ou artigos sobre outras infecções congênicas associadas a hCMV.

Na Tabela 1 observam-se as principais características acerca da triagem diagnóstica para cCMV assintomática, existência de conduta terapêutica aplicada. Dentre a soma das publicações que preencheram completamente aos critérios de seleção observa-se uma frequência de sequelas em cerca 22/1.000 neonatos investigados, sendo a totalidade destas relacionada a eventos de manifestação tardia de cCMV. Dentre os 51 neonatos com infecção congênita por hCMV confirmada por algum dos critérios laboratoriais adotados, verificou-se a prevalência de sequelas relacionadas ao quadro infeccioso em 9,8% (5/51).

Tabela 1: Relação dos artigos encontrado

	Artigo 1 ⁽¹⁵⁾	Artigo 2 ⁽¹⁶⁾	Artigo 3 ⁽¹⁷⁾
Total de pacientes avaliados	23	2000	285
Período de avaliação	Jan/1993 – Dez/2000	Mai/1998 – Ago/1999	Fev/2010 – Fev/2011
Houve perdas durante a pesquisa (n)	Sim (5)	Sim (3)	Não
Critério diagnóstico laboratorial	Sorologia IgM materna e cultura viral na urina de neonato	PCR urina com urocultura	PCR em sangue seco
Crianças com diagnóstico positivo conforme critério adotado pelo estudo	23	14	14
Realizaram tratamento farmacológico	12	Não	Não
Tratamento utilizado	Ganciclovir	Não se aplica	Não se aplica
Apresentaram sequelas?	Sim	Sim	Sim
Número de indivíduos acometidos com sequelas	2	1	2
Sequelas precoces	0	0	0
Sequelas tardias	2	1	2
Tipo de sequelas observadas (n)	Perda auditiva unilateral (1) e bilateral (1)	Hepatite (1)	Perda auditiva unilateral (2)

DISCUSSÃO

A infecção congênita assintomática por hCMV e suas repercussões clínicas não são amplamente conhecidas. Tal fato se deve ao caráter silencioso da infecção viral que culmina, em especial, com a perda auditiva neurossensorial em uma parcela significativa de neonatos assintomáticos acometidos¹⁴. As manifestações clínicas observadas em uma minoria de casos

sintomáticos incluem petéquias, hepatoesplenomegalia, calcificações intracerebrais, baixo peso ao nascer, prematuridade além de más-formações congênitas⁷⁻⁹.

Os casos sintomáticos - cerca de 10% - são elegíveis, através de consensos de sociedades de pediatria, ao tratamento com antivirais específicos, a saber, Ganciclovir ou Valganciclovir¹². Esses antivirais atuam na inibição da síntese do DNA viral, resultando em redução da replicação do vírus¹⁵. No entanto, para a maior parte das infecções, as quais se apresentam de cunho assintomático, poucas medidas e orientações existem e dentre outras causas isso se deve ao acesso muito restrito ao diagnóstico em período orientado^{11,12}.

Conforme as diretrizes vigentes, a confirmação laboratorial de hCMV deve se dar através de teste molecular do tipo PCR em saliva de neonatos e de sua confirmação em até 21 dias após o nascimento em urina, independentemente do status sorológico materno para IgG, após este período é considerada infecção perinatal por hCMV¹². Embora haja orientações a despeito da triagem e da confirmação laboratorial, pouco se evoluiu em políticas públicas capazes de implementar de fato esse rastreio e de, em acordo com seu respectivo resultado, deflagar protocolos de assistência visando a minimização dos agravos de uma infecção assintomática minimizando desse modo seus efeitos através de métodos não-farmacológicos^{11,12}.

De acordo com a literatura revisada, os neonatos assintomáticos para cCMV apresentaram sequelas precoces (detectadas logo após o nascimento até o terceiro mês de vida) e tardias, que foram detectáveis até dez anos após o nascimento. Obtiveram um acompanhamento durante um período mínimo de um ano, podendo apresentar como principal sintoma surdez neurossensorial (uni ou bilateral) e atraso no desenvolvimento psicomotor ou de linguagem^{15,17}. A pesquisa dos sintomas geralmente ocorre uma avaliação clínica composta de uma bateria de exames que acomete exame físico completo, análise hematológica, ultrassonografia e tomografia computadorizada da cabeça (calcificações cerebrais), exames de retina (coriorretinite) e audiometria¹⁶.

Um estudo recente realizado no Brasil pela Yamamoto, A. Y e colaboradores; traz uma incidência bastante significativa de sequelas precoces de bebês nascidos com cCMV, principalmente perdas auditivas permanentes, em comparação com crianças não infectadas com hCMV resultando em uma taxa de prevalência de 2:1.000 nascidos vivos, o que demonstra a nossa realidade atual perante esta patologia¹⁴. A prevalência de perda auditiva, encontrada neste estudo, na comparação entre crianças com cCMV e aquelas crianças não infectadas pelo hCMV foi de 89,5%¹⁴. Sendo assim, o artigo em questão, apresenta-se a favor da detecção precoce de

neonatos assintomáticos minimizando os danos causados pelo cCMV, o que está de acordo com os demais artigos encontrados para esta revisão¹⁴⁻¹⁷.

Em relação ao tratamento farmacológico de casos de cCMV assintomática, embora as diretrizes atuais não orientem seu uso, essa revisão identificou um estudo com intervenção farmacológica^{12,15}. Nesse estudo observou-se o tratamento com o antiviral ganciclovir administrado ainda nos primeiros dias de vida, em crianças assintomáticas apresentando grande eficácia retardando o aparecimento de algum ou nenhum sintoma a longo prazo¹⁵. Neste estudo as crianças foram divididas em dois grupos (um grupo recebeu a medicação o outro não) e todas apresentaram audição bilateral normal durante o primeiro ano de vida, duas das crianças que não recebeu tratamento ao nascer apresentaram perdas auditivas como sequelas tardias (8 e 10 anos de idade). O uso de terapia farmacológica no tratamento de infecções por hCMV é motivo de muitos debates e protocolos contraindicam o tratamento de antivirais durante a gestação, em neonatos assintomáticos e o uso a longo prazo em função de seu potencial risco de nefrotoxicidade e potencial carcinogenicidade^{11,12}.

Outro artigo encontrado no qual embasa dados em uma determinada região da Argentina, serviu para que políticas de intervenções fossem empregadas permitindo assim políticas sanitárias adequadas e contribuindo, também, para ampliação de pesquisas acometendo esta patologia na região auxiliando a equipe de saúde, destacando a importância do diagnóstico precoce e o monitoramento de bebês com cCMV para corrigir possíveis sequelas¹⁷. Em um total de 285 neonatos pesquisados, 14 crianças foram diagnosticadas com hCMV e duas apresentaram perda auditiva unilateral compatível com cCMV¹⁷.

De acordo com o Consenso criado pela 5ª Conferência Internacional de Citomegalovirose congênita, a cCMV aparece como uma das principais causas de perda auditiva neurossensorial e de anormalidades no neurodesenvolvimento de bebês nascidos em países desenvolvidos, perdendo apenas para a paralisia cerebral em todas as causas de má-formações graves em diversas partes do mundo¹².

Dentre as limitações desse estudo, destaca-se o pequeno número de artigos relacionados a presença de neonatos assintomáticos com algum tipo de sequela proporcionada. Acredita-se que dada a elevada soroprevalência de hCMV em populações, sobretudo nos países em desenvolvimento, essa infecção congênita possa parecer de certo modo subestimada em razão de que uma minoria de casos caracterizado como grave. Embora o contato prévio com hCMV reduza de modo significativo a doença grave, os anticorpos contra esse vírus não conferem imunidade, o que pode resultar em re-infecções¹⁸. Outra possível causa para o reduzido número de referências encontradas pode vir a ser justamente a falta de acesso tanto a métodos

laboratoriais capazes de diagnosticar o vírus e seus efeitos em neonatos bem como de estruturas capazes de assistir aos pacientes ao longo de seus primeiros anos de vida^{11,12}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma doença congênita que acomete grande parte da população mundial, a cCMV deve ser diagnosticada precocemente, logo após o nascimento. Para que isso seja possível inicialmente é necessário acesso à protocolos de triagem e diagnóstico dessa hCMV baseados em testes moleculares. A partir de um diagnóstico molecular realizado dentro do período preconizado então é possível pensar em estratégias a fim de que o neonato tenha um suporte assistencial multidisciplinar. A partir dessa assistência multiprofissional com Pediatra, Fonoaudiólogo e Otorrinolaringologista, além de outros profissionais que possam participar da avaliação psicomotora e cognitiva parecem ser possível identificar precocemente o problema e atuar sobre ele visando minimizar as sequelas precoces e tardias decorrentes da cCMV. Dada a escassez perceptível de publicações a respeito desse tema, são necessários mais estudos no intuito de reportar eventuais sequelas ainda não completamente elucidadas e sua relação com a infecção bem como reportar os potenciais benefícios de uma prática multiprofissional de cuidado na promoção da saúde e no desenvolvimento das crianças acometidas pelo cCMV.

REFERENCIA

1. Dioverti, M. V.; Razonable, R. R. Cytomegalovirus. *Microbiology Spectrum*. 2016;4(4):1–26. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.
2. Santos, N. S. De O.; Romanos, M. T. V.; Wigg, M. D. *Virologia Humana*. 3ª edição ed. Rio de Janeiro - RJ: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2015.
3. Lindholm, K.; O'keefe, M. Placental Cytomegalovirus Infection. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(5):639–642.
4. Gerna, G.; Lilleri, D. Human cytomegalovirus (HCMV) infection/re-infection: Development of a protective HCMV vaccine. *New Microbiologica*. 2019;42(1):1–20.
5. Griffiths, P.; Baraniak, I.; Reeves, M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *Journal of Pathology*. 2015;235(2):288–297.
6. Davis, N. L.; King, C. C.; Kourtis, A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Research*. 2017;109(5):336–346.
7. Luck, S. E.; Wieringa, J. W.; Blázquez-Gamero, D.; Henneke, P.; Schuster, K.; Butler, K. et al. Congenital cytomegalovirus a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(12):1205–1213.
8. Mestas, E. Congenital cytomegalovirus. *Advances in Neonatal Care*. 2016;16(1):60–65.
9. Naing, Z. W.; Scott, G.; Shand, A.; Hamilton, S.; Van Zuylen, W.; Basha, J. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;56(1):9–18.
10. Tanimura, K.; Yamada, H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(3):514–521.
11. Finitzo, T. et al. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2019;106(4I):798–817.
12. Rawlinson, W. D.; Boppana, S. B.; Fowler, K. B.; Kimberlin, D. W.; Lazzarotto, T.; Alain, S. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(6):e177–e188.
13. Angrisani, R. M. G.; Suzuki, M. R.; Pifaia, G. R.; Testa, J. R.; Sousa, E. C.; Gil, D. et al. PEATE automático em recém nascidos de risco: estudo da sensibilidade e especificidade. *Revista CEFAC*. 2011;14(2):223–233.

14. Yamamoto Ay.; Anastasio Art.; Massuda Et.; Isaac Ml.; Manfredi Aks.; Cavalcante Jms.; et al. Contribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Permanent Hearing Loss in a Highly Seropositive Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(7):1379-1384. doi: 10.1093/cid/ciz413. PMID: 31102409.
15. Lackner, A.; Acham, A; Alborno, T.; Moser, M.; Engele, H.; Raggam, R. B. et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: Four to 10 year follow up. *Journal of Laryngology and Otology*. 2009;123(4):391–396.
16. Schlesinger, Y.; Halle, D.; Eidelman, A. I.; Reich, D.; Dayan, D.; Rudensky, B. et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(5):371–375.
17. Deluca, G.; Urquijo, M.; Giusiano, G. Citomegalovirosis congénita en población asintomática de recién. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(20):6–10.
18. Oliveira, F. L.; Braga, A.; Caputo, A.; Rezende-Filho, J. F.; Montenegro, C. A. B. Infecção pelo citomegalovirus na gestação: uma visão atual *Revista Femina*. 2011;39(11):515-519.

ANEXO 1:

Normas para publicação



Diretrizes para Autores

NÃO É COBRADO TAXA EM NENHUMA ETAPA DE PUBLICAÇÃO

As publicações podem ser submetidos em português, inglês ou espanhol na Revista **Saúde (Santa Maria)**, dentro das seguintes seções: Enfermagem, Medicina, Fisioterapia, Farmácia, Terapia Ocupacional, Educação Física, Nutrição, Fonoaudiologia, Odontologia, Medicina Veterinária, Biomedicina, Biotecnologia, Ciências Biológicas e Ambientais, Saúde Coletiva e Interdisciplinar. Cada edição publicará manuscritos que podem ser apresentados nas categorias:

(A quantidade máxima de palavras do artigo não inclui os resumos e referências - LEIA ATENTAMENTE)

1- Artigos originais: destinados a divulgar resultados de pesquisa científica, original, inédita e concluída. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Resumos, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Considerações Finais e Referências **(máximo 300 palavras-resumo, 3.500 palavras-artigo e até 30 referências).**

2- Artigos de revisão: revisão sistemática da literatura, os quais apresentam uma metodologia padronizada, com procedimentos de busca, seleção e análise bem delineados e claramente definidos. **(máximo 300 palavras-resumo, 4.500 palavras-artigo e sem número máximo de referências)**

3- Relato de caso: deve apresentar um caso raro e de interesse à comunidade científica. Deve conter uma breve introdução sobre a importância do assunto e ser escrito com base em relatórios de exames, tratamento e prognóstico do caso. Assim como, uma breve discussão sobre a importância dos achados e apresentação do caso em relação à literatura. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Breve Introdução com revisão de literatura atualizada, Relato do Caso, Considerações Finais e Referências **(máximo 150 palavras-resumo, 3.500 palavras-artigo e até 15 referências).**

4- Carta ao editor: as cartas para o editor podem ser escritas em resposta a conteúdo publicado anteriormente na revista Saúde (Santa Maria), ou sobre qualquer assunto de interesse geral, atuais e relacionados à saúde que apresente impacto a comunidade. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Título e Texto título. As cartas ao Editor não passarão por revisão de pares e serão publicadas de acordo com a avaliação dos editores. **(máximo 2 páginas-artigo e até 5 referências).**

5- Comunicações breves (Nota prévia): A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Resumo, Texto, Figuras ou Tabelas, Considerações Finais e Referências **(máximo 200 palavras-resumo, 10 páginas-artigo, 2 figuras ou tabelas ou 1 de casa e até 15 referências).**

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA SUBMISSÃO

- a) Cabe aos autores a responsabilidade da revisão gramatical do português, inglês ou espanhol de seu manuscrito. Saúde (Santa Maria) se reserva o direito de solicitar, caso julgar necessário, o certificado do tradutor da língua inglesa e/ou espanhola.
- b) Os **autores não são submetidos à taxa** de submissão de artigos, de avaliação e nem de publicação.
- c) Recomenda-se que os manuscritos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, mas apresentem uma análise ampliada que situe os achados da pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o manuscrito traz.

d) Saúde (Sta Maria) inclui em seus **"critérios para autoria"**, portanto que devem ser consideradas autores, somente as pessoas que contribuíram diretamente com o conteúdo intelectual, mentor da ideia inicial, planejamento do estudo e ou interpretação dos resultados finais, auxílio na escrita, revisão nas versões sucessivas e aprovação final do artigo. Auxílio na coleta de dados e ou de outro tipo não são considerados critérios para autoria e, quando cabível, devem constar apenas na sessão de agradecimentos.

NORMAS DE FORMATAÇÃO

1. Página de título

Título completo: deve constar título completo (no idioma português e em inglês) ou para manuscrito em inglês (no idioma inglês e em português) ou para manuscrito em espanhol (no idioma espanhol e em inglês). **(máximo 50 palavras)**.

2. Resumo:

Conter as principais partes do trabalho e ressaltando os dados mais significativos, em português e inglês (ou em outros idiomas como no título). **Para os artigos originais**, devem ser estruturados: Objetivo, Métodos, Resultados e Considerações Finais. **Para os artigos das demais seções**: não deve ser estruturado. **(máximo 300 palavras)**.

3. Descritores:

- a) Devem ser fornecidos no **mínimo três e máximo cinco termos** em português e inglês (ou em outros idiomas como no título).
- b) Os descritores devem ser baseados nos **Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)** publicado pela Bireme, que é uma tradução do *Medical Subject Headings (MeSH)*, da *National Library of Medicine*, e está disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>

4. Apresentação do texto:

- a) Devem ser submetidos em arquivo Word®.
- b) Corpo do texto: apresentado em folha A4, com fonte Times New Roman, tamanho 12, possuir espaçamento 1,5 (entrelinhas).
- c) Deverá ser iniciado pela introdução e apresentado de maneira contínua, sem novas páginas para cada subtítulo.
- d) As imagens e tabelas devem estar contidas no texto.
- e) Para qualquer dúvida: seguir normas Vancouver.

5. Tabelas:

- a) Devem ser numeradas consecutivamente e inseridas após sua citação no texto (não deve vir em arquivo separado).
- b) Dever conter um título conciso, porém explicativo.
- c) Conteúdo em fonte 12 com espaçamento simples.
- d) Não usar linhas horizontais ou verticais internas.
- e) Colocar no rodapé da tabela notas explicativas, quando necessária e legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.
- f) **(no máximo quatro)**.

6. Imagens:

- a) Todas as figuras (desenhos, gráficos, fotografias e quadros) devem estar citadas no texto e ser submetidas no tamanho exato ou acima do pretendido para a publicação.
- b) A numeração deve ser sequencial na ordem em que foram citadas no texto.
- c) Se as figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando, na legenda da ilustração, a fonte original de publicação.
- d) **(no máximo quatro)**.

7. Citações:

- a) As citações devem ser numeradas de forma consecutiva, na medida em que ocorrerem no texto.
- b) As citações devem ser realizadas utilizando numeração arábica, sobrescrita, em ordem numérica crescente, com vírgula (Exemplo: Enfermagem^{1,2,3})

8. Referências:

- a) A quantidade de referências deve estar de acordo com a categoria do manuscrito.
- b) As referências listadas serão normatizadas de acordo com o "Estilo Vancouver", norma elaborada pelo International Committee of Medical Journals Editors (<http://www.icmje.org>).
- c) Os títulos de periódicos devem ser referidos abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).
- d) Quando o documento possui de um até seis autores, citar todos os autores, separados por vírgula; quando possui mais de seis autores, citar todos os seis primeiros autores seguidos da expressão latina "et al."
- e) Para abreviatura dos títulos de periódicos nacionais e latino-americanos, consultar o site: <http://portal.revistas.bvs.br> eliminando os pontos da abreviatura, com exceção do último ponto para separar do ano. Ao citar as referências, tenha cuidado, para evitar o erro no nome dos autores, na citação do periódico, ano, volume e no número de páginas. Para tanto, recomenda-se o uso do DOI.
- f) A apresentação das referências listadas deverá ser em espaço simples, sem parágrafos, sem recuos e ordenadas numericamente de acordo com a ordem apresentada no texto.
- g) As referências devem estar atualizadas e não mais de 10 anos.

Exemplos de citações de referência

Artigos: Safadi MA, Carvalhanas TR, Paula de Lemos A, et al. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:806-11

Livros: Griffin DE. Alphaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, editors. *Field's virology*. vol. 2 Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Capítulo de Livro: Prazeres SJ, Silva, AOB. Tratamento de feridas: teoria e prática. In: Prazeres SJ, organizadora. *Úlceras por pressão*. 1ª ed. Porto Alegre: Moriá; 2009. p.112-38.

9. Agradecimentos:

Inclui colaborações de pessoas que merecem reconhecimento, mas que não justificam sua inclusão como autor. Inserir agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc.

- **Manuscritos que necessitam** incluir informação referente a adoção de padrões para apresentação de resultados de pesquisa clínica indicados por ICJME e a **rede Equator (indicação checklist e ou fluxograma) que pode ser obtida no site <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>**: - Ensaio clínico randomizado - CONSORT (checklist e fluxograma); revisões sistemáticas e metanálises - PRISMA (checklist e fluxograma); estudos observacionais em epidemiologia - STROBE (checklist); relatos de Casos – CARE (checklist); estudos qualitativos - COREQ (checklist).