

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

**Revisão narrativa sobre adesão, qualidade de vida e efeitos adversos de  
adalimumabe, etanercepte, infliximabe na artrite reumatóide**

**Narrative review on adherence, quality of life and adverse effects of  
adalimumab, etanercept, infliximab in rheumatoid arthritis**

**Juliana Caroline Petry**

**Porto Alegre, julho de 2017.**

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

**Revisão narrativa sobre adesão, qualidade de vida e efeitos adversos de  
adalimumabe, etanercepte, infliximabe na artrite reumatóide**

**Narrative review on adherence, quality of life and adverse effects of  
adalimumab, etanercept, infliximab in rheumatoid arthritis**

**Juliana Caroline Petry**  
**Orientadora: Profa. Dra. Tânia Alves Amador**  
**Co-orientadora: Marina Bortoluzzi**

**Porto Alegre, julho de 2017.**

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico esse trabalho a todos que me apoiaram durante sua execução, em especial, familiares e amigos.

Agradeço à Professora Dra.Tânia Alves Amador e à Marina Bortoluzzi por me acompanharem durante a escrita desse artigo.

## **APRESENTAÇÃO**

O presente trabalho foi elaborado na forma de artigo científico, de acordo com as normas para autores, da Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção. Para a versão do TCC, as tabelas e gráficos foram inseridos logo após o texto, para melhor leitura e compreensão da banca. As normas estão anexadas ao final do trabalho para consulta (Anexo I).

**Revisão narrativa sobre adesão, qualidade de vida e efeitos adversos de  
adalimumabe, etanercepte, infliximabe na artrite reumatóide**

**Adhesion, quality of life and adverse effects of adalimumab, etanercept,  
infliximab in rheumatoid arthritis: narrative review**

Juliana Caroline Petry<sup>1</sup>, Marina Bortoluzzi<sup>2</sup>, Tânia Alves Amador<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup>Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, UFRGS, Porto Alegre, RS.

## **RESUMO:**

**Justificativa e objetivos:** o intuito do trabalho foi realizar uma revisão na literatura sobre adesão, qualidade de vida e incidência de reações adversas intrínsecas à adalimumabe, etanercepte e infliximabe na artrite reumatóide. Trata-se de uma revisão narrativa, conduzida por meio da base de dados Pubmed e utilizando a ferramenta Google Acadêmico. **Conteúdo:** foram selecionados trinta e cinco artigos com os temas de interesse. A partir dos artigos escolhidos foram constatados diversos efeitos adversos, como infecções, reações infusionais, doença pulmonar intersticial, vasculites, neoplasias, miopatias, alterações hematológicas, dermatológicas e neurológicas, relacionados aos imunobiológicos, além de frequência distinta para cada medicamento. A adesão ao tratamento depende de vários fatores, como reações adversas e intervalos de administração. Os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa interferem de forma direta no percurso da artrite reumatóide, podendo resultar em benefícios ao paciente e melhoria na qualidade de vida. **Conclusão:** mediante avaliação dos eventos indesejados, da adesão ao tratamento e qualidade de vida por uso de tais medicações é importante avaliar seu emprego considerando o potencial risco/ benefício ao paciente.

**PALAVRAS CHAVE:** artrite reumatóide, adesão, reações adversas, qualidade de vida.

## **ABSTRACT:**

**Rationale and objectives:** The aim of the study was to review the literature on adherence, quality of life and incidence of adverse reactions intrinsic to adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. This is a narrative review, conducted through the Pubmed database and using the Google academic tool. **Content:** Thirty-five articles with topics of interest were selected. From the articles selected, several adverse effects were observed, such as infections, infusion reactions, interstitial lung disease, vasculitis, neoplasias, myopathies, hematological, dermatological and neurological alterations related to immunobiological diseases, as well as different frequencies for each drug. Adherence to treatment depends on several factors, such as adverse reactions and intervals of administration. Tumor necrosis factor alpha antagonists interfere directly in the course of rheumatoid arthritis, which may result in patient benefit and improved quality of life. **Conclusion:** it is important to evaluate their use considering the potential risk / benefit to the patient through the evaluation of unwanted events, adherence to treatment and quality of life due to the use of such medications.

**KEY WORDS:** Rheumatoid arthritis, adhesion, adverse reactions, quality of life.

## **Introdução**

A artrite reumatóide é uma doença sistêmica, inflamatória e autoimune, caracterizada pelo comprometimento articular periférico, envolvendo em grande parte dos casos, articulações das mãos e pés.<sup>1</sup> Após bem estabelecido um quadro de cronicidade, a doença pode propiciar destruição cartilaginosa e óssea, resultando em limitação da capacidade motora, interferindo de forma direta na qualidade de vida do paciente.<sup>1</sup>

Dados recentes sugerem ser de 0,5% a 1,0% a prevalência da artrite reumatóide na população brasileira, acometendo em maior percentual mulheres do que homens, sendo dominante na faixa etária dos trinta aos cinquenta anos.<sup>1</sup>

O tratamento habitual da artrite reumatóide engloba vários fatores, desde a educação do paciente e familiares, medidas não farmacológicas como fisioterapia e terapia ocupacional, além do tratamento medicamentoso.<sup>1</sup> A terapia farmacológica costumeira utiliza anti-inflamatórios não esteroidais, corticóides e fármacos modificadores de curso da doença sintéticos.<sup>1,2</sup> No entanto, muitos pacientes não são responsivos aos fármacos usuais, não havendo redução da atividade da doença ou remissão clínica, dessa forma, medicamentos imunobiológicos passaram a ser empregados.<sup>1,2</sup>

Os fármacos imunobiológicos representam o mais novo paradigma para o tratamento da artrite reumatóide e os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) empregados em primeira circunstância, sendo adalimumabe (ADA), etanercepte (ETN) e infliximabe (INF), aprovados para uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.<sup>1,2</sup>

O uso de fármacos modificadores de curso de doença biológicos deve ser feito preferencialmente em associação a um dos medicamentos sintéticos, em combinação



com metotrexato, alternativamente em conjunto com leflunomida, hidroxicloroquina, cloroquina, sulfassalazina, sais de ouro ou em monoterapia.<sup>1</sup>

Os fármacos biológicos, adalimumabe, infliximabe, constitutivamente, anticorpos monoclonais e etanercepte, uma proteína de fusão, farmacologicamente, inibem os receptores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>3</sup> Adalimumabe liga-se aos receptores de TNF- $\alpha$  na superfície celular, etanercepte interage com as formas solúvel e de ligação à superfície celular do TNF- $\alpha$  e infliximabe, por sua vez, estabelece ligação com as variedades solúvel e transmembrana do fator de necrose tumoral alfa.<sup>3</sup>

O TNF- $\alpha$ , é uma citocina pró-inflamatória, que atua sobre os sistemas imune inato e adaptativo,<sup>3</sup> responsável pela síntese de outras duas citocinas envolvidas na inflamação, interleucina 1 e interleucina 6.<sup>4</sup>

Os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa, propiciam a redução da migração leucocitária, inibindo a produção de citocinas e conseqüentemente o processo inflamatório.<sup>3</sup>

Em decorrência do mecanismo de ação dos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa, diversas são as reações indesejáveis resultantes e as mesmas determinam muitas vezes, a adesão ou não do paciente ao tratamento.<sup>1,2,3,4</sup>

A presente revisão narrativa objetivou comparar reações adversas, adesão ao tratamento e descrever a qualidade de vida de pacientes em tratamento da artrite reumatóide com adalimumabe, etanercepte e infliximabe relatada em estudos sobre o tema.

## Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa, que utilizou como questões a serem respondidas: “quais os efeitos adversos mais frequentes de adalimumabe, etanercepte, infliximabe”, “quais os fatores que influenciam na adesão a adalimumabe, etanercepte, infliximabe” e “qual a melhoria na qualidade de vida, proporcionado por adalimumabe, etanercepte, infliximabe”.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico. Os termos de busca abaixo descritos foram usados no idioma inglês no Pubmed e Google Acadêmico, e os termos em português somente no Google Acadêmico. Para a busca dos artigos que relatassem as reações adversas foram utilizados os seguintes descritores: “*adalimumabe and adverse reactions*”, “*infliximabe and adverse reactions*” e “*etanercepte and adverse reactions*”. Os termos “*adalimumabe and adherence to treatment*”, “*etanercepte and adherence to treatment*” e “*infliximabe and adherence to treatment*” foram utilizados para recuperar estudos de adesão ao tratamento. Por fim, efetuou-se busca para encontrar pesquisas sobre a qualidade de vida dos pacientes com artrite reumatóide, usando os termos “*adalimumabe and quality of life*”, “*etanercepte and quality of life*” e “*infliximabe and quality of life*”.

Como limites da pesquisa foram selecionados “estudos em humanos”, em “língua inglesa e portuguesa”, publicados nos “últimos cinco anos” e “texto completamente gratuito”, “estudos somente para artrite reumatóide”. Esses limites tiveram o intuito de restringir o número de trabalhos a serem analisados, dada à exiguidade de tempo. Não houve limitação quanto ao desenho dos estudos.

## Resultados e Discussão

Em relação aos estudos sobre reações adversas foram encontrados cento e nove artigos e incluídos vinte e quatro. Oitenta e cinco estudos foram excluídos por tratarem de outras doenças que não artrite reumatóide. Já em relação aos estudos de adesão foram analisados cinquenta e quatro artigos, destes somente cinco eram relevantes para as questões de interesse. Quarenta e nove artigos foram excluídos, pelos mesmos motivos anteriores descritos. A seleção de estudos sobre a qualidade de vida resultou de cento e dois artigos e apenas seis escolhidos para compor a revisão. Dentre os artigos incluídos havia consensos e diretrizes de especialistas, revisões sistemáticas, revisões narrativas, observacionais como estudos prospectivos e relatos de caso. A figura 1 apresenta um fluxograma da seleção dos artigos desta revisão.

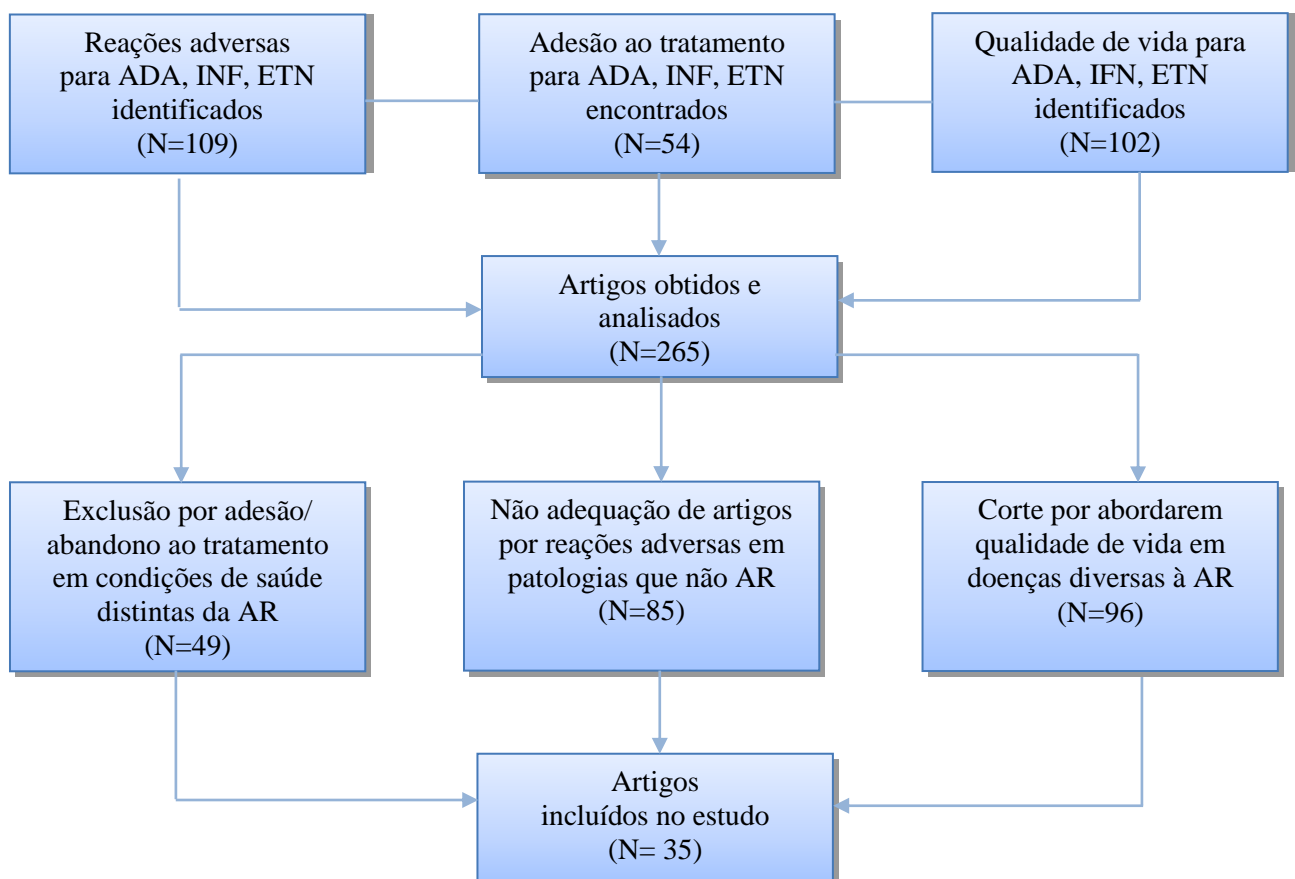


Figura 1. Fluxograma representando a seleção dos artigos.

### Reações adversas

Embora os medicamentos imunobiológicos impeçam a evolução da artrite reumatóide, sua segurança, a longo prazo é incerta.<sup>1,2</sup> Adalimumabe, etanercepte e infliximabe tendem à efeitos secundários a sua administração, sendo frequentes reações pós infusionais, caracterizadas por febre, calafrios, dor torácica e oscilação de pressão arterial.<sup>1,2,3,4</sup> Infecções causadas por microorganismos oportunistas, algumas delas graves, caso da tuberculose, são incidentes.<sup>1,2,3,4</sup> São recorrentes entre os usuários, doenças cardiovasculares, tipicamente havendo disfunção cardíaca, doenças neurológicas, a maioria desmielinizante para o sistema nervoso central ou apresentando-se como neuropatias.<sup>1,2,3,4</sup> Ainda, são comuns reações autoimunes, vasculites cutâneas/sistêmicas, doença pulmonar intersticial, neoplasias do tipo linfoma e manifestações no local de aplicação.<sup>1,2,3,4</sup>

Os fármacos imunobiológicos anti-TNF- $\alpha$  são fatores de risco para infecções.<sup>1,2,3,4</sup> Adalimumabe, etanercepte e infliximabe apresentam altas incidências desse episódio indesejado, e se comparados, sua frequência de ocorrência é semelhante.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup> Em relação às infecções de maior gravidade, infliximabe e adalimumabe possuem maior correlação em comparação à etanercepte.<sup>3</sup> A terapêutica com os dois anticorpos monoclonais, está relacionada com maiores graus de reativação da tuberculose ou desencadeamento da recidiva da tuberculose, sendo seus riscos similares.<sup>1,2,3,4,6,7,10</sup>

Infliximabe e adalimumabe, também podem promover a reativação do vírus herpes zoster, sendo a incidência desse evento adverso de alta prevalência.<sup>3,4,5</sup> No que se refere à reativação do vírus da hepatite B, é observada elevada periodicidade desse evento não desejável posterior ao emprego de infliximabe, seguido de etanercepte.<sup>3,11</sup>

Hepatite autoimune,<sup>3,12,13</sup> hepatotoxicidade<sup>11,13,14</sup> e lesões hepáticas<sup>11,13,14</sup> são manifestações adversas mais comumente verificadas pós-tratamento com infliximabe. Etanercepte e adalimumabe, de forma ocasional, podem desencadear hepatite mediada pelo sistema imune.<sup>3,12,13</sup>

O uso de infliximabe também parece suscitar com frequência, a síndrome do tipo lúpus.<sup>3,9,15,16</sup> Adalimumabe apresenta recorrência moderada e etanercepte rara, para esse evento adverso.<sup>3,9,15,16</sup>

Reações no local de aplicação ocorrem em geral, à administração de etanercepte, correlacionado com as maiores taxas desse episódio, e eventualmente podem ocorrer pós uso de adalimumabe.<sup>1,2,3,4,6,7,8,9,10,17,18,19</sup> Ambos os fármacos são injetados por via subcutânea, o que resulta muitas vezes em eritema, prurido e dor local.<sup>1,2,3,4</sup>

Eventos neurológicos ocorrem de maneira trivial pós-emprego de infliximabe.<sup>3,4</sup> Desmielinização do sistema nervoso central, neuropatia periférica, neurite óptica e esclerose múltipla são patologias comuns posteriores ao tratamento com infliximabe e etanercepte.<sup>1,2,3,4,5,9,20</sup> Leucoencefalopatia e encefalopatia são doenças resultantes, na grande maioria das vezes, de tratamento medicamentoso com infliximabe ou adalimumabe.<sup>3,4,20</sup>

Disfunção do sistema cardiovascular, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e taquicardia podem ser consequência de terapêutica com infliximabe ou etanercepte, apresentando incidência significativa.<sup>1,2,3,4</sup>

No âmbito dermatológico, psoríase, reações alérgicas, eczema crônico e onicomicose, são de prevalência considerável, e surgem de modo posterior à administração de infliximabe.<sup>4,8,16,17,21</sup>

Esclerodermia, alopecia e policondrite são efeitos indesejados bastante triviais em indivíduos com artrite reumatóide tratados com adalimumabe ou etanercepte, onde

as taxas de ocorrência para esses eventos são semelhantes para ambos os antagonistas TNF- $\alpha$ .<sup>4,17</sup>

Vasculites cutâneas e sistêmicas são constantemente desencadeadas pelo uso de infliximabe.<sup>1,2,3,4,16,22</sup> Neoplasias como linfoma e câncer de pele não-melanoma, doença pulmonar intersticial e manifestações gastrointestinais são usuais em pacientes que utilizam também esse fármaco.<sup>1,2,3,4,19,23</sup>

Alterações hematológicas, como neutropenia, anemia, pancitopenia, leucopenia trombocitopenia, bem como miopatias, como polimiosite e dermatomiosite, são incidentes em pacientes em uso de etanercepte.<sup>3,16,24</sup>

O quadro 1 descreve os principais eventos adversos observados para os imunobiológicos e sua intensidade de ocorrência. Muitos dos eventos colaterais observados são em decorrência do insucesso do sistema imunológico do indivíduo quando submetido a tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral alfa, aumentando a suscetibilidade a novas infecções ou reativação de infecções bacterianas ou virais com expressão variável da doença.<sup>3</sup>

Dessa forma, torna-se necessário avaliar o risco em pacientes submetidos ao tratamento com tais fármacos modificadores de curso de doença biológicos na artrite reumatóide.<sup>3</sup> A farmacovigilância permite estabelecer relação risco/ benefício a tais medicações, a fim de minimizar episódios indesejados.<sup>3</sup>

**Quadro 1.** Comparação entre os possíveis efeitos adversos ocasionados por adalimumabe, infliximabe e etanercepte.

	<b>Adalimumabe (ADA)</b>	<b>infliximabe (INF)</b>	<b>Etanercepte (ETN)</b>
<b>Reações adversas</b>			
Aumento do risco de infecções <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>	= / +	= / +	= / +
Reativação da tuberculose <sup>1,2,3,4,6,7,10</sup>	= / +	= / +	-
Reativação do vírus da hepatite B <sup>3,11</sup>	-	+	+/-
Hepatite autoimune <sup>3,12,13,14</sup>	+/-	+	+/-
Hepatotoxicidade, lesões hepáticas <sup>11,13,15</sup>	-	+	-
Reativação do vírus herpes zoster <sup>3,4,5</sup>	+	+	-
Reações infusoriais <sup>1,2,3,4,6,7,8,9,10,17,18,19</sup>	+/-	-	+
Síndrome do tipo lúpus <sup>3,9,15,16</sup>	+/-	+	-
Eventos neurológicos: 1) Desmielinização do SNC, neuropatia periférica, neurite óptica, esclerose múltipla <sup>1,2,3,4,5,9,20</sup> 2) Encefalopatia, leucoencefalopatia <sup>3,4,20</sup>	+/- +	+	+
Eventos hematológicos: 1) Neutropenia, leucopenia, anemia, pancitopenia <sup>3,4</sup> 2) Trombocitopenia <sup>3</sup>	- -	+/- +	+
Doença pulmonar intersticial <sup>1,2,3,4,23</sup>	-	+	+
Eventos cardiovasculares: taquicardia, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio <sup>1,2,3,4</sup>	-	+	+
Neoplasias: 1) Doenças malignas, linfoma <sup>1,2,3,10</sup> 2) Câncer de pele não-melanoma <sup>3,4,10,17</sup>	+ -	+	- +
Alterações dermatológicas: 1) Esclerodermia, alopecia, policondrite <sup>4,17</sup> 2) Psoríase, reações alérgicas, eczema crônico, onicomicose <sup>4,8,16,17,21</sup>	= / + +/-	- +	= / + -
Vasculite cutânea, vasculite sistêmica <sup>1,2,3,4,16,22</sup>	-	+	+/-
Manifestações gastrointestinais <sup>19</sup>	+/-	+	-
Miopatias: polimiosite, dermatomiosite <sup>16,24</sup>	-	-	+

Legenda: - Indica baixa probabilidade de ocorrer o evento adverso; + Representa alta incidência da reação adversa; +/- Estima média ocorrência do efeito indesejado; e = Refere-se a índices semelhantes para acontecimento de tal episódio com os antagonistas do fator de necrose tumoral.

### Adesão ao tratamento

Vários são os elementos relacionados à adesão ou abandono da terapêutica por infliximabe, adalimumabe ou etanercepte na artrite reumatóide.

Em estudo realizado com trezentos e vinte nove pacientes, por meio de aplicação de questionário, 41% deles relataram baixa adesão em pelo menos uma das fases do tratamento.<sup>25</sup> Porém, quando bem controlada a doença, os índices de não cessação foram maiores, devido aumento da crença por parte dos pacientes de ser necessário o uso da medicação.<sup>25</sup> Um quarto dos pacientes que responderam ao questionário apresentaram baixa a moderada adesão.<sup>25</sup>

Preocupações demasiadas, acerca dos efeitos dos medicamentos em uso pelo indivíduo doente e crenças pessoais são associadas com menor aceitação do uso dos fármacos bloqueadores TNF- $\alpha$ .<sup>25</sup> Gravidade dos sintomas, índice de atividade de doença persistente e perda de capacidade física estão correlacionadas com abandono ao uso dos medicamentos.<sup>26</sup>

Descontinuação de uso pode ocorrer devido às reações adversas, ocasionadas após aplicação dos anticorpos monoclonais ou da proteína de fusão.<sup>27</sup> A literatura refere que etanercepte está associado ao menor número de interrupções por reações não desejadas em comparação à adalimumabe.<sup>26</sup>

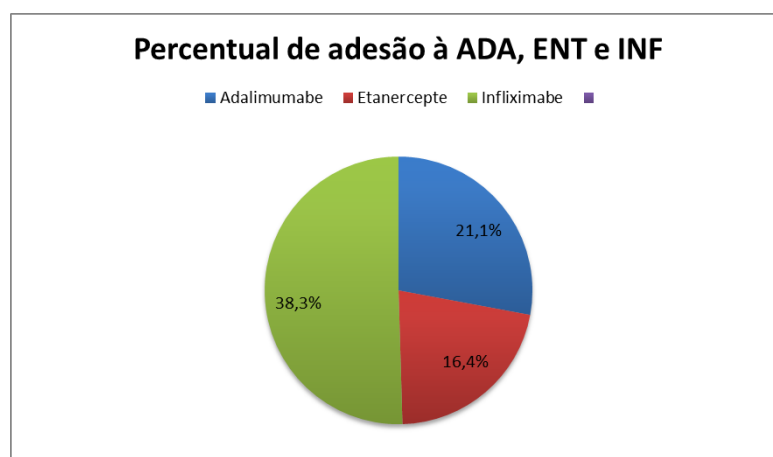
O gênero feminino, apresenta os maiores percentuais de interrupções de uso dos antagonistas TNF- $\alpha$ .<sup>26,28,29</sup> E a idade de dezenove aos trinta e nove anos com os mais elevados níveis de suspensão.<sup>26</sup>

Comparando os fármacos, há diferenças quanto ao abandono de uso, e isso pode ser devido a frequência do esquema terapêutico.<sup>29</sup> Estudos envolvendo os três fármacos, em geral, demonstram que infliximabe dispõe de menores taxas de cessação de uso, seguido de adalimumabe e etanercepte.<sup>29</sup> Infliximabe é infundido via intravenosa nas



semanas zero, dois e seis e a cada oito semanas, adalimumabe uma vez a cada duas semanas e etanercepte uma vez por semana, sendo os dois últimos de aplicação subcutânea.<sup>29</sup> A comodidade posológica, de intervalos mais longos entre as administrações, faz com que os pacientes tenham maior preferência e aceitabilidade à terapia.<sup>26</sup>

A figura 2 demonstra o percentual de indivíduos aderentes a adalimumabe, infliximabe e etanercepte, conforme estudo de *Oladapo e colaboradores*.<sup>29</sup> Cabe ressaltar que aspectos psicológicos e comportamentais são importantes e podem determinar a não interrupção medicamentosa.<sup>25</sup>



**Figura 2:** Percentual de adesão aos bloqueadores de TNF- $\alpha$ .

### Qualidade de vida

A artrite reumatóide tem impacto considerável na capacidade funcional e consequentemente na qualidade de vida dos pacientes.<sup>1</sup> A redução da atividade da doença em resposta a terapia TNF- $\alpha$  está associada à melhoria na limitação motora.<sup>1</sup> Instrumentos como questionário de avaliação de saúde (HAQ), exame de saúde baseado em resultados médicos obtidos por pesquisas (SF-36), questionário de avaliação psicológica, avaliação de estado funcional e questionamento de produtividade e

atividade, são de aplicabilidade para averiguar os benefícios à qualidade de vida dos indivíduos sob terapêutica.<sup>30</sup>

O quadro 2 apresenta os cinco métodos para avaliação da qualidade de vida em pacientes com artrite reumatóide em uso de adalimumabe, infliximabe ou etanercepte.

**Quadro 2:** Instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes com artrite reumatóide, em tratamento com adalimumabe, etanercepte ou infliximabe.

Instrumentos	Medida
<b>Questionário de avaliação da saúde (HAQ)</b> <sup>30,31</sup>	Avaliação da capacidade funcional nos âmbitos: facilidade de realizar tarefas cotidianas e simples, como vestir-se, efetuar cuidados pessoais e de higiene, alimentar-se e caminhar.
<b>Avaliação de saúde do paciente conforme resultados médicos obtidos por pesquisas (SF-36)</b> <sup>30,31</sup>	Investiga saúde física e mental, disposição para atividades e inserção no meio social.
<b>Avaliação psicológica</b> <sup>30</sup>	Verifica quadros de ansiedade e depressão.
<b>Avaliação da capacidade ao esforço</b> <sup>30</sup>	Mede a resistência física do paciente
<b>Questionário sobre produtividade e atividade</b> <sup>30</sup>	Permite obter o grau de comprometimento do indivíduo com atividades do dia-a-dia e com o trabalho.

Em estudos envolvendo os antagonistas TNF- $\alpha$  combinados à metotrexato ou leflunomida e em monoterapia avaliou-se mediante os recursos referidos a qualidade de vida dos pacientes em várias etapas do tratamento: antes, durante e após dezesseis meses de tratamento.<sup>30,31</sup>

Com os resultados obtidos em pesquisas por meio do questionário de avaliação de saúde pôde-se observar melhoria na capacidade física dos pacientes, seis meses posteriores ao início do tratamento farmacológico, verificando-se quadros que evoluíram de estado de total incapacidade motora para fase de incapacidade dita moderada.<sup>31</sup> Contudo, os resultados como um todo durante várias etapas de tratamento demonstram que os indivíduos acometidos pela artrite reumatóide atingiram pontuação zero, onde a escala varia de zero a três, do melhor para o pior prognóstico clínico.<sup>30</sup> Logo, os pacientes sob medicação obtêm evolução significativamente benéfica de seu quadro capacitacional físico, estando aptos à realizar tarefas cotidianas sem dificuldade. O questionário de avaliação psicológica demonstra evolução dos pacientes, onde os

mesmos alcançaram o escore zero, intrínseco ao melhor prognóstico, revelando ascensão no que se refere à ansiedade e depressão.<sup>30</sup>

Em exame de saúde a partir de critérios estabelecidos por resultados médicos obtidos por pesquisas, a resposta foi favorável, próximo do valor de cem, onde a variância da escala é de zero a cem (variando do pior para o melhor resultado), pressupondo-se melhoria na saúde física, mental e vitalidade para execução de atividades.<sup>30,31</sup> Para medida da avaliação de resistência ao esforço, escores de zero a cinquenta e dois podem ser obtidos, pontuações mais altas foram alcançadas, indicando estado de menor fadiga.<sup>30</sup> O questionário sobre produtividade e atividade, medido por um instrumento geral de saúde: WPAI: GH, revelou pontuações superiores, indicando maior comprometimento com o trabalho e tarefas rotineiras.<sup>30</sup>

Em relação ao uso de adalimumabe, associado ao metotrexato é verificado a redução importante de atividade da doença pós-terapêutica de quatro meses, onde a melhoria na capacidade funcional pôde ser observada.<sup>32</sup> Em relação ao etanercepte combinado ao metotrexato, ou em monoterapia, a minimização da atividade de doença aparece seis meses a partir do início do tratamento, havendo frequentemente remissão e redução da progressão da patologia.<sup>33,34</sup>

Nos pacientes avaliados pôde-se constatar baixos escores para atividade da doença, bem como melhorias significativas na saúde, ao final de dezesseis meses de tratamento, constatadas por meio de escalas de dor aplicadas ao paciente, bem como dos questionamentos respondidos.<sup>30</sup>

*Dumitru e colaboradores* acreditam ser importante o tratamento precoce com os fármacos anti-TNF- $\alpha$  na artrite reumatóide, pois quando utilizados dessa forma, expressivas taxas de remissão da doença são verificadas, havendo melhoria de sinais e sintomas ocasionados pela doença.<sup>35</sup>

## **Conclusão**

Os medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe trazem benefícios no tratamento da artrite reumatóide, retardando a progressão e os impactos da doença, trazendo ganho em qualidade de vida ao paciente. Todavia, a questão de segurança é relevante considerando que o potencial de efeitos adversos é alto. Os pacientes em uso desses medicamentos devem ser monitorados constantemente, pois as reações adversas são graves e devem ser detectadas para serem manejadas adequadamente e garantir a adesão ou mudança no tratamento do paciente de acordo com avaliação médica.

Dessa forma, torna-se necessário que o médico e o paciente avaliem e acordem os riscos e benefícios da utilização dos anti-TNF- $\alpha$  no tratamento da artrite reumatóide.

## Referencias.

1. Mota HML, Cruz AB, Brenol VC, Pereira AV, *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatol. 2012; 52(2): 135-174.
2. Mota HML, Cruz AB, Brenol VC, Pereira AV, *et al.* Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. Rev. Bras. Reumatol. 2013; 53(2): 158–183.
3. Nanau RM, Neuman MG. Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Arthritis Patients. J Pharm Pharm Sci (www.cspsCanada.org) 2014; 17(3): 324 – 361.
4. Mota HML, Cruz AB, Brenol VC, *et al.* Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Rev. Bras. Reumatol. 2015; 55(3): 281–309.
5. Casanova EB. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. Neurologia. 2013; 28(3): 169-78.
6. Lima QTR, Bezerra CM, Ribeiro MTA, *et al.* Usage profile of biological agents on rheumatoid arthritis treatment: experience of the Brazilian University Hospital Walter Cantídio. Rev Med UFC 2015; 55(2): 15-22.
7. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Rev. Panam. Salud Publica. 2014; 36(6): 396-401.
8. Machado NP, Reis Neto ET, Soares MR. The skin tissue is adversely affected by TNF-alpha blockers in patients with chronic inflammatory arthritis: a 5-year prospective analysis. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(9): 1189-96.
9. Chenci CCE, Castro BFC, Santos MR. Rheumatoid Arthritis: New developments in Treatment. Science in Health 2014; 5(3): 141-151.
10. Machado MA, Maciel AA, de Lemos LL, *et al.* Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Rev. Bras. Reumatol. 2013; 53(5): 419-30.
11. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. World J. Gastroenterol. 2015; 21(36): 10274-89.
12. Rodrigues S, Lopes S, Magro F, *et al.* Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A single center report of 8 cases. World J Gastroenterol. 2015; 21(24): 7584-8.
13. French JB, Bonacini M, Ghabril M, *et al.* Hepatotoxicity Associated with the Use of Anti-TNF- $\alpha$  Agents. Drug Saf. 2016; 39(3): 199-208.
14. Björnsson E.S; Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents; Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(2): 224
15. Amarante CF, Acedo LM, Rabay FM, *et al.* Drug-induced lupus with leukocytoclastic vasculitis: a rare expression associated with adalimumab. An. Bras. Dermatol. 2015; 90(3): 121-4.
16. Souza CHF, Barros MBT, Neto LM, *et al.* Miopatia inflamatória induzida por adalimumab na artrite reumatoide. Acta Reumatol. Port. 2012; 37: 180-183.
17. Hernández MV, Sanmartí R, Cañete JD, *et al.* Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(12): 2024-31.

18. Choquette D, Faraawi R, Chow A, *et al.* Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in a Prospective Real-world Community Registry. *J Rheumatol.* 2015; 42(7): 1105-11.
19. Moss IB, Moss MB, dos Reis DS, *et al.* Immediate infusional reactions to intravenous immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases: experience of 2126 procedures in a non-oncologic infusion centre. *Rev Bras Reumatol.* 2014; 54(2): 102-9.
20. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, *et al.* Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(4): 388-96.
21. Olteanu R, Zota A. Paradoxical reactions induced by tumor necrosis factor-alpha antagonists: A literature review based on 46 cases; *Indian J. Dermatol. Venereol Leprol.* 2016; 82(1): 7-12.
22. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, *et al.* Vasculitis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(8): 739-45.
23. Pereira SAD, Dias MO, Baldi GB. Doença pulmonar intersticial aguda induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 40(1): 77-81.
24. Zengin O, Onder EM, Alkan S, *et al.* Three cases of anti- TNF induced myositis and literature review. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.05.003>.
25. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, *et al.* The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(10): 1780-91.
26. Dâbes SGC, Almeida MA, Acurcio AF. Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Gerais State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2015; 31(12): 2599-2609.
27. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, *et al.* Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(2): 354-60.
28. Fidder HH, Singendonk MM, van der Have M, *et al.* Low rates of adherence for tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(27): 4344-50.
29. Oladapo A, Barner JC, Lawson KA, *et al.* Medication effectiveness with the use of tumor necrosis factor inhibitors among Texas Medicaid patients diagnosed with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(7): 657-67.
30. Bae SC, Gun SC, Mok CC, *et al.* Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14:13.
31. Azevedo BFA, Petribú LCK, Lima NM, *et al.* Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61(2): 126-131.
32. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Koudijs KK, *et al.* Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(5): 173.
33. Chen JS, Makovey J, Lassere M, *et al.* Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2014; 66(3): 464-72.
34. Kotak S, Mardekian J, Horowicz-Mehler N, *et al.* Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Moderate Rheumatoid Arthritis

- Patients Population from a National British Observational Cohort. *Value Health*. 2015; 18(6): 817-23.
35. Dumitru RB, Horton S, Hodgson R, *et al*. A prospective, single-centre, randomised study evaluating the clinical, imaging and immunological depth of remission achieved by very early versus delayed Etanercept in patients with Rheumatoid Arthritis (VEDERA). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016; 17:61.

ANEXO

---



### **Diretrizes para Autores**

O envio do artigo poderá ser em **português, inglês ou espanhol** e poderão ser aceitos a critério do Conselho Editorial. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesse financeiros e outros, bem como agradecer todo o apoio financeiro ao estudo. Após a aprovação da versão final do manuscrito será solicitado aos autores a versão em inglês, caso haja interesse em publicação em língua inglesa.

A Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção não aplica taxas de submissão, publicação ou de qualquer outra natureza em seus processos, sendo um veículo científico voltado à comunidade científica.

### **Formato dos manuscritos:**

#### **1. Folha de rosto (enviar arquivo separado do manuscrito)**

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Deve ser enviado em português e inglês, com o(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es), afiliação de cada autor. Do autor correspondente solicita-se endereço, fone e e-mail.

Ex.:Joana da Silva.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva , Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil

#### **2. Itens do texto completo:**

##### Título

O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Deve ser enviado em **português, inglês e espanhol**.

##### Resumo

Contendo respectivos Abstract (inglês) e Resúmen (espanhol).

Artigos originais: Deverão conter no máximo 250 palavras e elaborado de **forma estruturada** com as seguintes seções: Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.

Artigos de revisão: Deverá conter no máximo 250 palavras. Destacando Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusão.

##### Descritores(Palavras-chave)

Para todos os artigos, indicar de **três a cinco** Descritores. Recomenda-se a seleção dos descritores a partir do **DeCS** (Descritores em Ciência da Saúde da Bireme), disponível em <http://decs.bvs.br/>. Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos.

##### **Abstract e resumen**

Artigos originais: **Versão fidedigna do Resumo**, em inglês e espanhol, com no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada com as seguintes seções: **inglês** = Background and Objectives, Methods, Results e Conclusion; **espanhol** = Justificación y objetivos, Métodos, Resultados e Conclusiones.

Artigos de revisão: **Versão fidedigna do Resumo**, em inglês e espanhol, com no máximo 250 palavras. Destacando as seguintes seções: **inglês**= Background and Objectives, Contents e Conclusion; **espanhol** = Justificación y objetivos, Contenido e Conclusiones.

##### Keywords

Para todos os artigos, indicar de **três a cinco** Keywords, com a versão em inglês dos Descritores usados no Resumo, recomenda-se a utilização do **DeCS** – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível

em <http://decs.bvs.br/>.

#### Palavras chave

Para todos os artigos, indicar de três a cinco Palavras chave, com a versão em português dos Descritores usados no Resumo, recomenda-se a utilização do DeCS – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

#### Texto

ARTIGOS ORIGINAIS: deverão ser divididos em Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A informação referente ao nº do processo do Comitê ou Comissão de Ética da Instituição deverá constar nos Métodos. Deverão ter no máximo 4.000 palavras. Artigos originais deverão ainda conter no mínimo 10 e no máximo 25 referências. Poderão ser apresentadas no máximo 5 figuras e/ou tabelas que devem estar apresentadas no meio do texto.

ARTIGOS DE REVISÃO: deverão ser divididos em Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, Conclusão, Agradecimentos e Referências. Os artigos de revisão deverão ter no mínimo 30 e no máximo 40 referências atuais, dos últimos 5 anos.

As COMUNICAÇÕES BREVES, RELATOS DE EXPERIÊNCIA, NOTÍCIAS E CARTAS AO EDITOR deverão ter no máximo 900 palavras e 10 referências.

As IMAGENS DESTAQUE e QUAL O SEU DIAGNÓSTICO? deverão ter no máximo 500 palavras, duas figuras, e no máximo 10 referências.

#### Referências:

A RECI adota as “Normas de Vancouver”, disponível em <http://www.icmje.org>, como referência para aveiculação de seus trabalhos, para as abreviações de revistas buscar no Index Medicus/MedLine.

**É INDISPENSÁVEL QUE PELO MENOS 40% DAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS SEJAM INTERNACIONAIS PUBLICADAS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS.**

#### **DOI - Digital Object Identifier**

É um padrão para identificação de documentos em redes de computadores, como a Internet. Este identificador, composto de números e letras, é atribuído ao objeto digital para que este seja unicamente identificado na Internet. Utiliza o padrão ISO (ISO 26324). O sistema DOI fornece uma infra-estrutura técnica e social para o registro e uso de identificadores persistentes interoperáveis, chamado DOIs, para uso em redes digitais.

**O AUTOR TEM A RESPONSABILIDADE DE INFORMAR NAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS O DOI DE TODAS AS REFERÊNCIAS QUE O APRESENTAREM.**

Ex.: Almeida MF, Facchini LA, Portela LE. EDITORIAL. Rev Bras Epidemiol 2012; 15 (4): 691-693. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400001>.

As referências devem ser dispostas no texto em **ordem sequencial numérica, sendo obrigatória a sua citação, sobrescrita e sem parêntesis sempre no final do devido parágrafo após o ponto final**, 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). Evitar a citação do nome do autor em destaque no texto.

As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto; em cada referência, deve-se listar até os três primeiros autores, seguidos da expressão et al. para os demais. Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em eventos científicos. Referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, incluir “em processo de publicação”, indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas.

**A EXATIDÃO DAS REFERÊNCIAS CONSTANTES NA LISTAGEM E A CORRETA CITAÇÃO NO TEXTO SÃO DE EXCLUSIVA RESPONSABILIDADE DOS AUTORES.**

Observe alguns exemplos:

*Artigos de periódicos*

1. Pasma DM, Bill D, Parker RJ, et al. Cardiac pace makers: current and future status. *Curr Probl Cardiol* 1999;24(2):341-420.
2. Maron KJ, Proud I, Krev B. Hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1996;124(4):980-3.

*Volume com suplemento*

3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference. *Chest* 2004;126(Suppl 3):338S-40.

*Número com suplemento*

4. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Morais 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.

*Em fase de impressão*

5. 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.

*Livros*

6. Doyle AC, (editor). *Biological mysteries solved*, 2nd ed. London: Science Press; 1991. p. 5-9.

*Autoria institucional*

7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
8. 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.

*Capítulos de livros*

- Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro.

9. Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models, In: Robertson B, van GoldeLMG, (editors). *Pulmonary surfactant*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 635-63

- Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo.

10. 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.

*Anais de congresso*

- Publicados em livros

11. 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 31 out - 3 nov; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

12. 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. (*Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 36, supl. 2).

*Portarias e Leis*

13. 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 República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

14. 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 República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

#### *Documentos eletrônicos*

15. 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>

16. 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>.

17. Almeida MF, Facchini LA, Portela LE. EDITORIAL. Rev Bras Epidemiol. [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 May 07]; 15 (4): 691-693. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400001>.

#### *Teses e dissertações*

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

19. 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.

#### *Artigo com errata publicado:*

20. Síndrome compartimental abdominal. Rev Bras Clin Med 2009;7(5):313-321. [errata em: RevBrasClinMed2009;7(6):360].

#### *Tabelas e figuras:*

É obrigatória a sua citação no texto. Enumerar em ordem sequencial numérica gráficos, figuras, tabelas e quadros em algarismos arábicos. Deverão conter título e legenda resumidos, no caso de figuras a legenda é embaixo. Tabelas, gráficos e quadros são titulados em cima. Usar fotos coloridas sempre que possível. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos e siglas utilizados nas tabelas ou gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé. A qualidade das figuras e gráficos é de responsabilidade dos autores.

#### *Uso de recursos digitais:*

Texto em formato DOC (padrão Winword); gráficos em barras ou linhas deverão ser encaminhados em formato DOC, fotos ou outras figuras deverão ser digitalizadas com resolução mínima de 300 DPI, em formato DOC. Todos os gráficos e as figuras deverão, obrigatoriamente, estar no corpo do texto. Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numerados, devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da editora ou do autor do artigo de origem.

#### *Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):*

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida, sem consentimento livre e esclarecido. A identificação de informação, incluindo iniciais dos nomes dos pacientes, número de registro do hospital, não deve ser publicada através de descrições no texto, fotografias ou qualquer outra modalidade, a menos que ela seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) forneça o TCLE por escrito para publicação. O TCLE para esta finalidade exige que o paciente veja o manuscrito que será publicado.

#### *Considerações Éticas*

Ao relatar experimentos com seres humanos, indique se os procedimentos seguidos estão de acordo com os padrões éticos do Comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com

as recomendações da resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012. O autor tem a responsabilidade de incluir, como documento suplementar, o parecer do comitê de ética reconhecido pelo CNS – Conselho Nacional de Saúde - para estudos de experimentação humana e animal;

#### *Registro de ensaio clínico:*

Ensaio clínico deverão ser registrados de acordo com orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS) no endereço [www.who.int/ictrp/en/](http://www.who.int/ictrp/en/). A OMS considera ensaios clínicos inclusive ensaios preliminares (fase I), qualquer estudo que recrute prospectivamente sujeitos de pesquisa para serem submetidos a intervenções relacionadas à saúde (fármacos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, tratamentos comportamentais, dietas, modificações nos cuidados de saúde) com finalidade de avaliar os efeitos sobre desfechos clínicos (qualquer variável biomédica ou relacionada à saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e efeitos adversos). A RECI tem o direito de não publicar estudos clínicos que não estejam de acordo com estes e outros padrões éticos determinados por diretrizes internacionais.

#### *Uso de Siglas:*

Siglas ou acrônimos com até três letras deverão ser escritos com maiúsculas (Ex: DOU; USP; OIT). Em sua primeira aparição no texto, acrônimos desconhecidos serão escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas compostas apenas por consoantes serão escritas em letras maiúsculas. **Siglas com quatro letras ou mais serão escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (Ex: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra, ou seja, que incluam vogais e consoantes, serão escritas apenas com a inicial maiúscula (Ex: Funasa; Datasus; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente serão escritas como foram criadas (Ex: CNPq; UnB).** Para siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se for largamente aceita; ou o uso da forma original destaca em *itálico*, se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla. (Ex: OMS = Organização Mundial da Saúde; UNESCO = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura; MRPII = Manufacturing Resource Planning). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido próprio; é o caso de AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida, sobre a qual o Ministério da Saúde decidiu recomendar que seus documentos a reproduzam como se tratasse de nome de doença, **‘aids’, em letras minúsculas** portanto. (Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Funasa, 2004. 272p.)

## **ANÁLISE E ACEITAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

1º Os manuscritos são submetidos exclusivamente pelo cadastro no site:

<http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/index>.

Todos os autores e afiliações devem ser corretamente identificados no sistema no momento da submissão. Após a submissão no sistema da RECI o manuscrito passa por uma primeira revisão e estará sujeito a pequenas correções ou modificações de padronização editorial, que não alterem o estilo do autor. Quando necessárias alterações, o manuscrito é encaminhado para o autor para as devidas alterações. Realizadas as alterações ele deverá ser enviado novamente pelo sistema, caso contrário, será finalizado o processo de submissão e o manuscrito será arquivado. Quando não aceitos, os artigos serão devolvidos com a justificativa do editor.

2º Se aprovado sem necessidade de correções ou após o envio com as alterações o artigo é encaminhado para avaliação por pares. Caso o avaliador solicite alterações, será enviado ao autor um relatório com considerações para correção. Os autores deverão providenciar todas as informações e correções solicitadas, que devem estar marcadas no texto, utilizando cores diferentes ou sistemas eletrônicos de marcação de alterações, de maneira que essas modificações fiquem evidentes.

3º A versão corrigida passa por uma nova avaliação pelo conselho editorial, onde podem ser necessárias novas adequações. Se o artigo não precisar de alterações dos avaliadores, é comunicado o aceite e enviado para edição de texto. Após o envio por parte do autor seu manuscrito corrigido, o mesmo será inserido no sistema constando como “artigo no prelo”.

4º Na próxima etapa o autor receberá o artigo para conferir as alterações feitas após edição de texto do editor, será o último momento para maiores correções. O prazo para avaliação da edição de texto do editor é de 5 dias.

5º Após a correção da edição de texto o artigo será encaminhado para a seção de Layout e voltará para o autor realizar a leitura de provas, neste momento somente é possível registrar erros tipográficos e de layout. Nessa etapa serão solicitadas as Declarações de Originalidade, de Responsabilidade e de Transferência de Direitos Autorais.

6º Após a leitura de provas e devidos ajustes o artigo em sua versão final é publicado na revista.

### Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, justificar em "Comentários ao Editor".
2. Os arquivos para submissão estão em formato .doc (desde que não ultrapasse os 10MB).
3. Todos os endereços de páginas na Internet (URLs), incluídas no texto (Ex.: <http://www.ibict.br>) estão ativos e prontos para clicar.
4. O texto está com espaçamento simples no resumo e 1,5 no corpo do trabalho; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico ao invés de sublinhar (exceto em endereços URL); com figuras e tabelas inseridas no texto, e não em seu final.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na seção "Sobre" no site da revista RECI./submissions#authorGuidelines">Diretrizes para Autores, na seção Sobre a Revista.
6. A identificação de autoria deste trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em Assegurando a Avaliação cega por Pares.
7. Os metadados deverão ser incluídos corretamente no sistema. Não havendo pendências em relação ao autor da submissão e aos demais colaboradores.
8. O autor tem a responsabilidade de incluir, como documento suplementar, o parecer do comitê de ética reconhecido pelo CNS – Conselho Nacional de Saúde - para estudos de experimentação humana e animal.
9. O título, o resumo e os descritores devem vir com suas equivalências em espanhol e inglês.