

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

ALEX RODRIGUES FONSECA

**MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

**São Luís
2015**

ALEX RODRIGUES FONSECA

**MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Artigo apresentado ao curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão como
requisito à obtenção do grau de médico.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Adalgisa de Souza
Paiva Ferreira.

São Luís

2015

Fonseca, Alex Rodrigues

Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais em um Hospital Universitário de referência. / Alex Rodrigues Fonseca - São Luís, 2015.

34 f.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Adalgisa de Souza Paiva Ferreira
Artigo (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, 2015.

1. Doença de Crohn. 2. Colite Ulcerativa. I. Ferreira, Adalgisa de Souza Paiva (Orient.) II. Título.

CDU 616.34-002

ALEX RODRIGUES FONSECA

**MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Artigo apresentado ao curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão como
requisito à obtenção do grau de médico.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Adalgisa de Souza
Paiva Ferreira.

Aprovado em:/...../.....

BANCA EXAMINADORA

**Prof.^a Dr.^a Adalgisa de Souza Paiva Ferreira – Orientadora
Universidade Federal do Maranhão**

**Prof.^a Dr.^a Maria do Carmo Lacerda Barbosa – Examinador 1
Universidade Federal do Maranhão**

**Prof. João Batista Pinheiro Barreto – Examinador 2
Universidade Federal do Maranhão**

**Janaína Martins de Sousa Broder - Examinador 3
Hospital Universitário Presidente Dutra**

Dedicado a minha família, meus pais (Renato e Lícia) e a minha irmã (Renata), que contribuíram imensamente para alcançar esta conquista. Nada disso seria possível sem vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me proporcionado sabedoria e me ensinado o caminho da fé, sempre me guiando pelo melhor caminho nessa jornada longa e árdua.

A minha mãe, Lícia Rodrigues, por todo amor, carinho, paciência, esforço e sacrifício. Sem sombra de dúvida, é minha maior referência como pessoa e como médica. Agradeço também todo o incentivo e apoio, desde a criação ao encerramento deste projeto.

Ao meu pai, Renato Fonseca, por todo esforço e dedicação para me oferecer a melhor herança que pode existir, a educação.

A minha irmã, Renata Fonseca, por todo amor, carinho e momentos de brincadeira que me fizeram continuar seguindo sempre com alegria e felicidade.

A minha namorada, Dandara Lima, por todo o apoio emocional e na construção deste trabalho. Agradeço também todo o amor, carinho, compreensão e paciência durante todo esse caminho.

A minha orientadora, Adalgisa Ferreira, uma verdadeira orientadora no campo do conhecimento e uma referência no exercício da medicina, por esta oportunidade ímpar de aprendizado. Agradeço também a paciência, conselhos e ensinamentos passados durante a construção deste trabalho.

A todos da Turma 93, por todos os momentos de diversão, confraternização e companheirismo que tornaram essa caminhada tão prazerosa e gratificante. Cada amizade e cada momento contribuíram e ainda contribuem para meu crescimento como pessoa e como futuro profissional. Sinto-me honrado por fazer parte desta turma repleta de pessoas maravilhosas e espero continuar compartilhando alegrias com vocês. Minha eterna gratidão a todos!

Ao Hospital Universitário Presidente Dutra e à Universidade Federal do Maranhão
pelo apoio na coleta dos dados para a realização da pesquisa.

“O talento é natural, mas a habilidade só se desenvolve batendo horas e horas na sua capacidade.”

Autor desconhecido

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) compreende duas formas: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). As DIIs possuem manifestações em outros órgãos e sistemas, conhecidas como manifestações extraintestinais (MEIs). A relação das MEIs com a gravidade e estado inflamatório da doença tem grande impacto na morbimortalidade dos pacientes portadores de DII. O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência, tipo e fatores associados ao aparecimento das MEIs em pacientes com DII. Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal. A população do estudo foi composta por todos os pacientes com DII cadastrados no Hospital Universitário Presidente Dutra. A coleta de dados foi realizada por meio da análise das fichas de atendimento que contêm variáveis epidemiológicas e dados relacionados à doença. Grupos com e sem MEI foram comparados quanto às variáveis identificadas. Foram analisados 203 pacientes, dos quais 134 possuíam todas as informações preenchidas corretamente e tinham o diagnóstico confirmado. A média de idade foi de 44,8 anos. Setenta e nove pacientes (59%) eram do sexo feminino. RCU foi o diagnóstico em 109 pacientes (81,3%) e 25 pacientes (18,7%) tinham DC. As MEIs foram observadas em 45 pacientes (33,6%) e as mais prevalentes foram as articulares, seguidas pelas dermatológicas e hepáticas. Sexo feminino ($p=0,05$) e RCU ($p=0,01$) mostraram-se associados à presença de MEI. Mulheres portadoras de RCU apresentaram mais chances de ter MEI.

Palavras-chave: Prevalência. Artrite. Doença de Crohn. Colite Ulcerativa.

ABSTRACT

The inflammatory bowel disease (IBD) comprises two forms: the Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The IBD have demonstrations in other organs and systems, known as extraintestinal manifestations (EIMs). The relation of EIM to the severity and inflammatory disease state has a major impact on morbidity and mortality of patients with IBD. The objective of this study was to determine the prevalence, type and factors associated with the development of EIM in patients with IBD. This is a cross-sectional observational study. The study population consisted of all patients with IBD registered in Presidente Dutra University Hospital. Data collection was performed by analyzing the call records that contain epidemiological variables and data related to the disease. Groups were separated with and without MEI and compared with the harvested variables. We analyzed 203 patients, of whom 134 had all the information filled out correctly and had a confirmed diagnosis. The average age was 44.8 years. Seventy-nine patients (59%) were female. Ulcerative colitis was diagnosed in 109 patients (81.3 %) and 25 patients (18.7%) had DC. The EIM were observed in 45 patients (33.6%) and the most prevalent were joint, followed by skin and liver. Females ($p=0.05$) and UC ($p=0.01$) were associated to the presence of MEI. Women with UC were more likely to develop EIM.

Keywords: Prevalence. Arthritis. Crohn disease. Ulcerative colitis.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Principais tipos de manifestações extraintestinais.....	15
Tabela 1 - Tipo e frequência das manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Presidente Dutra. São Luís - MA, 2014.....	24
Tabela 2 - Análise comparativa entre portadores de doença inflamatória intestinal com e sem manifestações extraintestinais atendidos no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Presidente Dutra. São Luís - MA, 2014.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD	Crohn's disease (Doença de Crohn)
CEP	Colangite esclerosante primária
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EIMs	Extraintestinal manifestations (Manifestações extraintestinais)
IBD	Inflammatory bowel disease (Doença inflamatória intestinal)
IL-1	Interleucina-1
MEIs	Manifestações extraintestinais
RCU	Retocolite ulcerativa
TE	Tromboembolismo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UC	Ulcerative colitis (Retocolite ulcerativa)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 METODOLOGIA	16
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO	18
5 REFERÊNCIAS.....	21
TABELAS	24
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	26
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	27
ANEXO B - NORMAS DA REVISTA DE PESQUISA EM SAÚDE/ JOURNAL OF HEATH RESEARCH.....	29

ARTIGO A SER SUBMETIDO

**MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN
A UNIVERSITY HOSPITAL OF REFERENCE

Alex Rodrigues Fonseca¹

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira²

Lícia Maria Fernandes Rodrigues³

¹Aluno do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão.

²Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professora Adjunta da Universidade Federal do Maranhão.

³Mestre em Saúde e Ambiente pela Universidade Federal do Maranhão.

Contato: Alex Rodrigues Fonseca. E-mail: alexrf09@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) compreendem duas formas principais: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC)¹. O reconhecimento das DIIs como uma condição séria, bem como o aumento de sua incidência ocorreram no início do século XX, quando elas começaram a ser diagnosticadas em indivíduos que viviam nos EUA e em países do norte da Europa. Em décadas seguintes, elas tornaram-se mais comuns mundialmente, inclusive na América do Sul².

Embora representem entidades clínicas distintas, ambas as DIIs possuem sinais e sintomas intestinais em comum e também estão associadas a um grande número de manifestações em outros órgãos e sistemas, conhecidas como manifestações extraintestinais (MEIs)³.

A frequência das manifestações varia de 21 a 47% e é semelhante nas duas doenças, porém sendo mais comum nos portadores de DC, principalmente naqueles com doença colônica extensa⁴. Elas podem surgir antes, concomitante ou posteriormente ao diagnóstico da doença inflamatória de base⁵. Variados fatores tem influência na patogenia das MEIs, porém a conexão clínica e imunológica nunca foi totalmente elucidada⁶.

Pele, articulações, trato biliar e olhos são os órgãos mais acometidos pela DIIs (Quadro 1). As manifestações isoladas mais comuns são as articulares, seguidas das dermatológicas. MEIs múltiplas são menos frequentes, variando de 4,5 a 14,6%, e a associação mais comum é a manifestação articular e oftalmológica⁷.

Quadro 1 - Principais tipos de MEIs.

Sistema	Manifestações
Musculoesquelético	Artrite periférica, sacroileíte, espondilite anquilosante
Oftalmológico	Uveíte, episclerite, esclerite, irite
Cutâneo	Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatite aftosa
Hepatobiliar	Colangite esclerosante primária, colestase

Pancreático	Pancreatite aguda crônica
Hematológico	Tromboembolismo
Renal	Glomerulonefrite, nefropatia, nefrite intersticial
Neurológico	Esclerose múltipla, neurite óptica
Pulmonar	Bronquiectasia, asma
Cardíaco	Pericardite

Fonte: Das, 1999.

Três classes de MEIs podem ser observadas. A primeira engloba manifestações que se relacionam à atividade inflamatória da doença (artrite periférica, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, uveíte e espondiloartropatias). A segunda classe compreende manifestações que tem predisposição aumentada nos pacientes com DIIs (nefrolitíase, colestase e uropatia obstrutiva). E a terceira classe envolve manifestações não relacionadas às outras duas classes (amiloidose, eventos tromboembólicos e osteopatia)⁸.

A variedade de MEIs e sua relação com a gravidade e estado inflamatório da doença tem grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais^{8,9}. Essas condições requerem tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos precoces, a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes⁵.

Devido à falta de informações sobre como se apresentam os portadores de Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn e a importância de conhecer o real quadro destas doenças no estado, este estudo teve como objetivo identificar o perfil epidemiológico, estimar a prevalência das MEIs, os principais tipos e os fatores relacionados ao seu aparecimento em pacientes acompanhados no único serviço público ambulatorial cadastrado para doença inflamatória intestinal no estado do Maranhão.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal. A população do estudo foi composta por todos os pacientes, de ambos os sexos e sem restrição de idade, cadastrados no ambulatório de DII do Hospital Universitário Presidente Dutra desde o seu início, em 2005, até o ano de 2014.

A coleta de dados foi realizada por meio da análise do conteúdo das fichas de atendimento usadas no ambulatório. As fichas contêm variáveis epidemiológicas e dados relacionados à doença: idade, sexo, naturalidade, ano de início e tempo de evolução, tipo de DII, extensão da doença, presença ou não de MEI e o tipo de manifestação. Os tipos de DII são RCU e DC. A extensão da doença foi classificada em localizada, quando acometia apenas parte do intestino delgado (DC) ou do intestino grosso (DC ou RCU), e em extensa, quando acometia o intestino delgado e o intestino grosso (DC) ou o intestino grosso de forma generalizada – pancolite (DC ou RCU).

Foram comparados os grupos com e sem MEI, quanto à idade, sexo, naturalidade, tempo de evolução, extensão e tipo de doença. A prevalência foi calculada obtendo-se o quociente entre o número total de casos com MEI e o total de pacientes cadastrados no ambulatório que possuíam todas as informações da ficha de atendimento preenchidas corretamente e o diagnóstico confirmado.

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa Microsoft Excel 2010 e analisados no programa SPSS (versão 16). Na análise dos dados quantitativos, utilizaram-se medidas de tendência central (média, mediana). Comparação entre variáveis numéricas foram feitas pelo teste *t* de *Student*. Variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado ou Exato de Fischer, quando indicados. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e aprovado conforme o parecer consubstanciado nº 537.089/2014.

3 RESULTADOS

A população foi composta por 203 pacientes cadastrados no ambulatório de DII, porém apenas 142 pacientes possuíam todas as informações da ficha de atendimento preenchidas corretamente. Deste grupo, oito pacientes não possuíam o diagnóstico confirmado de RCU ou DC, portanto foram excluídos da pesquisa, restando 134 pacientes.

A média de idade foi de 44,8 anos, com máxima de 83 e mínima de 16 anos. Setenta e nove pacientes (59%) eram do sexo feminino e 55 (41%) do sexo masculino. Em relação ao local de origem, 105 pacientes (78,3%) eram provenientes do interior do Estado ou de outro estado e 29 (21,6%) eram da capital, São Luís.

Quanto ao tipo de DII, 109 pacientes (81,3%) tinham RCU e 25 pacientes (18,7%), DC. Pacientes com doença localizada representaram um total de 83 indivíduos (61,9%), enquanto aqueles com apresentação extensa, 51 (38,1%).

As MEIs foram observadas em 45 pacientes (33,6%), de forma isolada ou associada a outras manifestações. Sendo destes, 42 portadores de RCU e 3 portadores de DC. O tipo e a frequência das MEIs estão descritas na Tabela 1.

Nas análises comparativas, apenas o sexo ($p=0,05$) e o tipo de DII ($p=0,011$) foram estatisticamente associados à presença das MEIs. Pacientes do sexo feminino e portadoras de RCU apresentaram mais manifestações. Não houve associação com a idade, naturalidade, tempo de evolução e extensão da doença. Os resultados das análises comparativas estão resumidos na Tabela 2.

4 DISCUSSÃO

Esse estudo identificou que 33% dos portadores de Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn apresentaram manifestações extraintestinais. Entre estas, as mais prevalentes foram as articulares (artralgia e artrite), seguidas pelas dermatológicas (pioderma gangrenoso) e hepáticas (colangite esclerosante).

A frequência destas manifestações nos pacientes com DII varia bastante na literatura, pois os estudos possuem metodologia e tempo de seguimento diferentes⁵. Lakatos *et al.*⁹ seguiram 873 pacientes com DII (619 com RCU e 254 com DC) por 25 anos e encontraram uma prevalência de 21,3% de MEIs. Enquanto em um estudo retrospectivo realizado por Torres *et al.*¹¹, com 49 pacientes durante um período de 6 meses, a prevalência foi de 83,6%. De modo geral, a maioria das

publicações tem demonstrado uma frequência entre 21 e 47%^{8,10,12}. O presente estudo encontra-se dentro desta variação.

As manifestações articulares são as mais encontradas em pacientes com DC e RCU^{9,14}. As artropatias são divididas em dois grupos: as que afetam o esqueleto periférico e aquelas que afetam o esqueleto axial¹⁵. Orchard *et al.*¹⁶ subdividiram as artropatias do esqueleto periférico em tipo 1 (artrite de grandes articulações, que afeta menos de 5 articulações, caráter agudo com evolução autolimitada, duração menor que 10 semanas e acompanha paralelamente o curso inflamatório da DII) e tipo 2 (afeta 5 ou mais pequenas articulações, curso crônico com duração de meses ou anos e independe da atividade inflamatória do intestino). A frequência dessas artropatias varia de 2,8% a 31%¹⁴. Já as artropatias axiais compreendem a sacroileíte e espondilite anquilosante e possuem frequência entre 2% a 22%¹⁴. No presente estudo observou-se prevalência de artrite periférica e artrite axial de, respectivamente, 28,4% e 1,5%. A baixa frequência de artrite axial (sacroileíte) talvez possa ser justificada pela dificuldade de acesso dos pacientes aos diversos especialistas, favorecendo o baixo número de diagnósticos.

Um grande espectro de manifestações dermatológicas pode ocorrer em pacientes portadores de DII. O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as mais frequentes. Outras lesões como psoríase, estomatite aftosa oral, epidermólise bolhosa, doença de Crohn metastática e Síndrome de Sweet podem aparecer e é mandatória a avaliação dermatológica para confirmação do diagnóstico¹². Os vários estudos tem mostrado frequência das manifestações dermatológicas variando entre 5 e 15%^{4,9,13}. Nessa amostra, observou-se apenas descrição de pioderma gangrenoso como manifestação dermatológica. Foi descrito em 3,7% dos pacientes, frequência considerada compatível com a maioria dos estudos publicados.

A doença hepatobiliar é relativamente comum na DII, porém é subestimada. A manifestação hepatobiliar mais importante associada à DII é a colangite esclerosante primária (CEP). Outras condições também descritas são a pericolangite, esteatose, hepatite crônica, cirrose e formação de cálculos biliares¹⁸. A característica clínica da CEP é a icterícia sem outros sintomas, causada pela inflamação intermitente das vias biliares. Sua evolução é independente do controle da doença intestinal¹⁷. O teste diagnóstico de primeira linha para o diagnóstico de CEP é a colangiografia por ressonância magnética, que mostra o padrão irregular

dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos com zonas de dilatação e estreitamento¹⁸. Os portadores desta doença têm o risco substancialmente aumentado de colangiocarcinoma e carcinoma colorretal^{17,18}. Na amostra aqui estudada, foram observados três casos de CEP, correspondendo a 2,2%. Esta é uma manifestação que tem sido descrita entre 1 a 10% dos portadores destas doenças^{5,6,18}.

Os portadores de DII também tem um risco aumentado de tromboembolismo (TE), que configura uma importante causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes¹⁹. A possível explicação para o aumento desse risco seria a interação entre citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF- α) e endotoxinas presentes no sangue dos pacientes com atividade inflamatória²⁰. Os quadros mais comuns são o de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar¹⁷. Eles ocorrem em pacientes mais jovens em relação à população geral, de forma mais frequente em doença ativa e parece não ter influência do sexo ou tipo de DII¹⁹. A frequência de tromboembolismo varia de 1,2% a 6,1% e, nos estudos de necropsia, esse valor aumenta para 39%²⁰. Nesta série, foi encontrado relato de 0,7%. É provável que esta baixa frequência esteja relacionada com a dificuldade no diagnóstico clínico de casos menos graves desta complicação, já que a grande maioria pode ser assintomática, o que pode ter ocorrido no presente estudo, já que não foi um estudo desenhado para acompanhamento, com vigilância dos sintomas relacionados ao tromboembolismo.

Quando foram avaliados fatores associados com a presença de MEIs, encontrou-se que elas foram mais frequentes entre as mulheres (43% vs 20%, $p=0,05$). Em geral, estas manifestações têm sido mais encontradas no sexo feminino. Lakatos et al.⁹ observaram esta relação em uma coorte que acompanhou pacientes com DII por 25 anos. Fato também observado por Mota et al.⁵, que encontraram 388 pacientes (61,8%) do sexo feminino de um total de 627 portadores de MEIs em doença inflamatória intestinal. Não parece haver um fator específico para essa maior frequência entre as mulheres, mas especula-se que deve haver algum fator predisponente relacionado ao gênero que possa justificar esta ocorrência.

Diferentemente da literatura, foi observada maior frequência de MEI com RCU (38%), quando comparado com DC (12%) ($p=0,01$). A maioria dos estudos mostram maior frequência destas manifestações na DC^{5,9,13}. É possível que, o fato de ser o

único serviço de referência para estas doenças no estado do Maranhão tenha favorecido o encaminhamento de pacientes mais graves e, como a RCU é mais frequente que a DC, tenha gerado um viés de seleção dos pacientes.

Outro fato frequentemente associado à presença destas manifestações seria a extensão da doença. Nos pacientes com RCU, as MEIs são mais frequentes naqueles que possuem acometimento colônico extenso⁴, já nos pacientes com DC é aceito que algumas MEIs são relacionadas ao intestino grosso, enquanto outras com o intestino delgado⁹. No presente estudo, não foi encontrada associação da presença de MEIs com extensão da doença. É possível que a definição de doença localizada e difusa, que foi utilizada nesse estudo, não tenha efetivamente representado o grau de extensão da doença. Da mesma forma, é possível que o fato de não ter havido um acompanhamento a longo prazo desses pacientes pode ter dificultado identificar este tipo de associação.

Em conclusão, este estudo identificou uma frequência esperada de manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal. As mais frequentes foram as articulares. As mulheres e os portadores de RCU apresentaram prevalência mais elevada das MEIs quando comparadas ao sexo masculino e portadores da DC, respectivamente.

Uma das limitações desse estudo foi o fato de ser transversal. O acompanhamento por um prazo longo poderia identificar de forma mais adequada a prevalência destas manifestações e também os fatores relacionados com maior acurácia.

5 REFERÊNCIAS

1. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2008; 57: 1185-1191.
2. Lofhus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol*, 2004; 126: 1504-1517.
3. Zaterka S, Eisig JN. *Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação*. - São Paulo: Atheneu; 2011.

4. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine*, 1976; 55(5): 401-412.
5. Mota ES. *Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença*. [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2007. 113p.
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Ame J of Gastroenterol*, 2001; 96(4): 1116-1122.
7. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease – New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*, 1999; 44(1): 1-13.
8. Grinman AB. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. *Rev do Hosp Univer Pedro Ernesto*, 2012; 11(4): 22-26.
9. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-years follow-up study. *World J Gastroenterol*, 2003; 9(10): 2300-2307.
10. Bafutto M, Marciano RD, Bafutto AAF, Oliveira EC, Filho JR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Int J Inflam Bowel Dis*, 2015; 1(1): 29-40.
11. Torres JAP, Santana RM, Torres FAP, Moura AL, Neto JRT. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal do Sergipe: manifestações extraintestinais. *Rev Bras de Coloprocto*, 2011; 31(2): 115-119.
12. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol & Hepatol*, 2011; 7(4): 235-241.
13. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, Nitto DD, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*, 2014; 20(46): 17463-17467.
14. Lanna CCD, Ferrari MLA, Carvalho MAP, Cunha AS. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Rev Bras Reumatol*, 2006; 46(1): 45-51.
15. Evans PE, Pardi DS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. *MedGenMed*, 2007; 9(1): 55.

16. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998; 42: 387-391.
17. Silva LT, Duarte KCR, Pavan TB, Tjeng R. Doença inflamatória intestinal: manifestações extra-intestinais. *Perspectivas médicas*, 2006; 17: 23-25.
18. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig and Liver Dis*, 2008; 40: 253-259.
19. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2005; 11(46): 7227-7236.
20. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004; 53: 542-548.

TABELAS**Tabela 1** - Tipo e frequência das manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Presidente Dutra. São Luís - MA, 2014.

Manifestação extraintestinal	Frequência	% do total de pacientes
Artralgia	38	28,4
Artrite	10	7,5
Pioderma gangrenoso	5	3,7
Colangite esclerosante	3	2,2
Sacroileíte	2	1,5
Colestase	1	0,7
Afta	1	0,7
Tromboembolismo	1	0,7

Tabela 2 - Análise comparativa entre portadores de doença inflamatória intestinal com e sem manifestações extraintestinais atendidos no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Presidente Dutra. São Luís - MA, 2014.

Variáveis	Manifestação extraintestinal		Valor de p
	Sim	Não	
Tipo de doença			
Doença de Crohn	3 (12%)	22 (88%)	0,011 ^a
Retocolite Ulcerativa	42 (38,5%)	67 (61,5%)	
Sexo			
Masculino	11 (20%)	44 (80%)	0,05 ^a
Feminino	34 (43%)	45 (57%)	
Extensão			
Localizada	26 (31,3%)	57 (68,7)	0,48 ^a
Extensa	19 (37,3%)	32 (62,7%)	
Naturalidade			
Interior e outras localidades	36 (34,3%)	69 (65,7%)	0,719 ^a
Capital	9 (31%)	20 (69%)	
Idade			
n	89	45	0,446 ^b
Média (desvio-padrão)	44,069 (± 1,7433)	46,244 (± 2,0686)	
Tempo de evolução			
n	89	45	0,47 ^b
Média (desvio-padrão)	6,820 (± 0,5544)	7,489 (± 0,6960)	

^a Teste Qui-quadrado; ^b t-Student para amostras independentes.

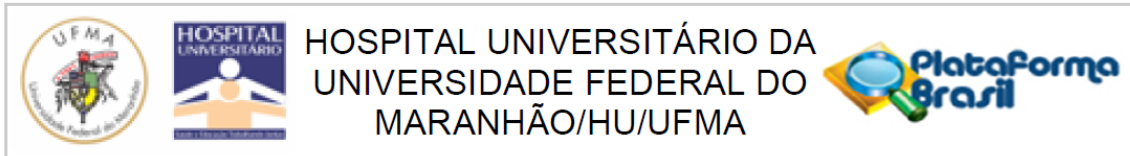
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

COLETA DE DADOS DII

Iniciais: _____ **Prontuário:** _____
Idade: _____ anos **Sexo:** M () F () **Natural de:** _____
Ano do diagnóstico (mês/ano): ____/____ **Tempo de doença:** _____
Tipo de DII: Doença de Crohn () Retocolite Ulcerativa ()
Intensidade: Leve () Moderada () Acentuada ()
Localização: _____
Manifestações extraintestinais: Sim () Não ()
Tipo de manifestação:
 – Pele: () Eritema Nodoso () Pioderma Gangrenoso
 – Orais: () Úlceras Orais () Aftas
 – Olhos: () Irite () Conjuntivite () Uveíte
 – Renal: () Nefrolitíase
 – Osteoarticulares: () Artrite () Sacroileíte () Espondilite Anquilosante
 – Hepáticas: () Colangite Esclerosante () Esteatose () Colangiocarcinoma
 – Outras manifestações: _____

Tratamento anterior: _____ **e atual:** _____
Quadro clínico atual: _____

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE

Pesquisador: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27732314.6.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 537.089

Data da Relatoria: 21/02/2014

Apresentação do Projeto:

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compreendem duas formas principais: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). As manifestações extraintestinais (MEI) são descritas em indivíduos com diagnóstico de doença inflamatória intestinal, sendo mais frequentes nos pacientes com doença colônica. Acredita-se que esses pacientes seriam mais suscetíveis de apresentar essas manifestações, quanto mais extensa a doença. As MEI podem ter diversas causas, tais como: complicações por deficiência de proteínas, vitaminas e minerais devido à má-absorção, efeitos de medicações, presença de outra doença autoimune, susceptibilidade genética e mediação imunológica. Este projeto tem como objetivo Estudar as manifestações extraintestinais em portadores de doença inflamatória intestinal. Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal que estudará as MEI em portadores de DII. A população do estudo será composta por pacientes, de ambos os sexos e sem restrição de idade, cadastrados no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário Presidente Dutra desde o seu início, em 2005, até o ano de 2013. A coleta de dados será realizada através da análise do conteúdo das fichas de atendimento padronizada, usadas no ambulatório de DII, dividida em dez tópicos (I ao X). O tópico I contém variáveis epidemiológicas (idade, sexo, naturalidade e etnia) e os tópicos II e III contêm os seguintes dados: início e tempo da doença, tipo de doença (DC ou RCU) , segmento do trato

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências da Resolução CNS/MS nº 466/12 em relação aos "Termos de apresentação obrigatória": folha de rosto, projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), orçamento.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo atende aos requisitos da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente no final da coleta de dados e ao término do estudo.

ANEXO B - NORMAS DA REVISTA DE PESQUISA EM SAÚDE/ JOURNAL OF HEALTH RESEARCH

NOTAS REDATORIAIS / NOTES TO AUTHORS

A Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, órgão oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - UFMA é publicada quadrimestralmente, com o objetivo de promover e disseminar a produção de conhecimentos e a socialização de experiências acadêmicas na área de saúde, assim como possibilitar o intercâmbio científico com programas de Pós-Graduação e Instituições de pesquisas nacionais e internacionais.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos à Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*:

a. Os trabalhos deverão vir acompanhados de carta de apresentação assinada por seu(s) autor(es), autorizando publicação do artigo e transferindo os direitos autorais à Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*.

b. Na seleção de artigos para publicação, avaliar-se-á o mérito científico do trabalho, sua adequação às normas e à política editorial adotada pela revista. Nos trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser informado o nº do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o mesmo foi aprovado.

c. Os manuscritos, submetidos com vistas à publicação na Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação das normas. Em seguida, serão encaminhados no mínimo para 02 (dois) revisores (membro do Conselho Editorial ou consultor ad hoc) para avaliação e emissão de parecer fundamentado, os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para fundamentar a decisão final. Será assegurado o anonimato do(s) autor (es) nesse processo. O Conselho Editorial se reserva o direito de recusar o texto recebido e/ou sugerir modificações na estrutura e conteúdo a fim de adequar aos padrões da revista. Os autores dos manuscritos não aceitos para publicação serão notificados por carta e/ou e-mail. Somente após aprovação final, os trabalhos serão encaminhados para publicação.

d. A Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research* não remunera o(s) autor(es) que tenham seus artigos nela editados, porém lhes enviará 02 (dois) exemplares da edição onde seu(s) texto(s) for(em) publicado(s).

e. Não serão publicados artigos que atentem contra a ética profissional, que contenham termos ou idéias preconceituosas ou que expressem pontos de vista incompatíveis com a filosofia de trabalho do Conselho Editorial e da política da revista.

f. Os conceitos, opiniões e demais informações contidos nos textos, e publicados na Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, são de inteira responsabilidade do(s) autor (es).

1. Categorias das seções

Para fins de publicação, a Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, publica nas seguintes seções: editorial, artigos originais, artigos de revisão e atualização, relatos de caso, relatos de experiência, comunicações breves e relatórios técnicos elaborados por profissionais da área da saúde e afins, redigidos em português ou inglês. Em cada número, se aceitará a submissão de, no máximo, dois manuscritos por autor.

1.1 Editorial: de responsabilidade do corpo editorial da revista, que poderá convidar autoridade para redigi-lo.

1.2 Artigos originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. Produção resultante de pesquisa de natureza empírica, experimental, documental ou conceitual

The *Journal of Health Research* is an official organ of the University Hospital of the Federal University of Maranhão - UFMA. Our Journal publishes every four months and has as an aim to promote and disseminate the development of knowledge and the socialization of academic experiences concerning to health, as well as the possibility of creating the scientific exchange among postgraduate programs and national and international research institutions.

We strongly advise all authors to read the instructions below carefully before submitting manuscripts to the *Journal of Health Research*.

a. The manuscripts must be accompanied by a cover letter that must be signed by each author(s) authorizing the article to be published and transferring the copyright to the *Journal of Health Research*.

b. In the selection of articles for publication, the scientific merit of the research, adaptation to the standards and editorial policy adopted by the *Journal* will be evaluated. When reporting experiments on human subjects, the protocol number of the Institution's Research Ethics Committee where the research was approved must be informed.

c. The manuscripts submitted for publication in the *Journal of Health Research* are firstly assessed by the editorial office for adaptation to the standards. Afterwards, the manuscripts will be addressed to a minimum of two reviewers (Member of the Editorial Board or ad hoc consultant) that will evaluate and issue a reasoned opinion to be used by the editor for deciding whether the article is accepted or not. In case of opinion divergence between the reviewers, the manuscript will be sent to a third reviewer for reasoning the final decision. The author(s) anonymity will be guaranteed in this process. The editorial board reserves the rights of refusing the received text and/or suggesting changes in the style and content in order to follow the *journal* standards. The authors of manuscripts not accepted for publication will be informed through letter and/or email. Only after acceptance the articles will be published.

d. The *Journal of Health Research* does not pay the author(s) of article(s) edited by it, however, the *journal* will send two issues where his/her/their text(s) was/were published.

e. The articles that do not follow the professional ethics, as well as those that show prejudice ideas or express incompatible viewpoints with the *journal's* policy and editorial board philosophy towards work, will not be published.

f. The concepts, opinions and other information within the texts, and published in the *Journal of Health Research* are of entire responsibility of author(s).

1. Categories of sections

For publication purposes, the *Journal of Health Research* publishes in the following sections: original, review and update articles, case and experience reports, editorial, short communications and technical reports. The manuscripts must be written in portuguese or english and elaborated by professionals of health or related areas. In each issue number the *Journal* will accept up to two manuscripts for submission by each author.

1.1 Editorial: the *Journal* editorial body is responsible by this type of submission. The *Journal* may invite an expert to prepare it.

1.2 Original article: should report original research that has not been previously published or considered for publication in other journals. It is a manuscript that was resulted of empirical, experimental, documental or conceptual research and which may add values to the science field and practice of

com resultados que agreguem valores ao campo científico e prático das diversas áreas da saúde. Deve conter na estrutura: resumo, abstract, introdução, métodos, resultados, discussão e referências (máximo de 6.000 palavras e cinco ilustrações).

1.3 Artigos de Revisão e Atualização: destinados a apresentação de conhecimentos disponíveis baseados numa avaliação crítica, científica, sistemática e pertinente de um determinado tema (resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 5.000 palavras, cinco ilustrações), e não apenas revisão de literatura, e até três autores. Mesma formatação do artigo original.

1.4 Relatos de Casos: devem ser relatos breves de casos relevantes para divulgação científica com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras), até quinze referências. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, relato de caso, discussão e referências. Permitido-se máximo três autores.

1.5 Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados, interessante dentro da área de abrangência da revista. Observação clínica original, ou descrição de inovações técnicas, apresentadas de maneira breve, não excedendo a 1.700 palavras. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Máximo três ilustrações e até quinze referências.

1.6 Relato de Experiência: descrição de experiências acadêmicas, assistenciais e de extensão. A relevância de um relato de experiência está na pertinência e importância dos problemas que nele se expõem, assim como o nível de generalização na aplicação de procedimentos ou de resultados da intervenção em outras situações similares, ou seja, serve como uma colaboração à práxis metodológica. Formato de artigos originais.

1.7 Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado no formato de um editorial.

2. Forma e Estilo

2.1 Os artigos devem ser concisos e redigidos em português ou Inglês. As abreviações devem ser limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização. Cada parte do artigo deve ser impressa em páginas separadas na seguinte ordem: 1) Página de Títulos; 2) Resumo e Palavras-chave; 3) Abstract and Keywords; 4) Texto; 5) Referências; 6) E-mail, para a correspondência; 7) Ilustrações e legendas; 8) Tabelas; 9) Outras informações.

2.2 Os manuscritos devem ter as referências elaboradas de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group (www.icmje.org), e do International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

2.3 O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de texto e deve ser impresso (fonte arial, tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelo menos três cm. Abreviações devem ser usadas com moderação.

3. Organização dos manuscritos

3.1 Página de Título: página não numerada, contendo o título do artigo em português (digitada em caixa alta e em negrito com no máximo 15 palavras), inglês (somente em caixa alta). Nome completo dos autores digitados em espaço duplo na margem direita da página indicando em nota de rodapé a titulação do (s) autor (es) e instituição (es) de vínculo (s) e endereço para correspondência: nome do autor responsável e e-mail.

many health areas. It should contain in its structure: resumo, abstract, introduction, methods, results, discussion, conclusion and references (up to 6,000 words and five illustrations).

1.3 Review and update articles: have as an aim the presentation of available knowledge based on critical, scientific, systematic and relevant assessment of a particular subject (abstract of up to 250 words, maximum of 5,000 words, five illustrations), they should not only be a literature review and should be conducted of up to three authors. Same format of the original article.

1.4 Case reports: relevant brief reports that should be important to scientific publishing, with maximum of 1,500 words and three illustrations (tables and figures), up to ten references. Divide your manuscript into sections: introduction, case report, discussion and references. It is allowed up to three authors.

1.5 Short communications: should be reports about new results and interesting for the knowledge area of the journal. Original clinical observation or description of technical innovations which should be presented briefly without exceeding 1,700 words. Do not include in the body of the manuscript the items: introduction, methods, results, discussion and conclusions. Maximum of three illustrations and up to fifteen references.

1.6 Experience Report: description of academic, assistance, and extension experiences. The relevance of an experience report is the relation and importance of problems that are shown by it, as well as the level of generalization in the procedures application and results of interventions in other similar situations, in other words, it serves as collaboration to the methodological praxis. Format of original articles.

1.7 Technical Reports: should be accurate and report results and recommendations of an assembly of experts. It will be considered in an editorial format.

2 Format and Style

2.1 The articles should be concise and written in Portuguese or English. Abbreviations should be limited to the terms mentioned repeatedly. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parenthesis should be used on first mention. The abbreviation should be used unless it will not alter the text comprehension. Each part of the article should be printed on separate pages in the following order: 1) Titles Page, 2) Resumo and Descritores, 3) Abstract and Keywords; 4) Text, 5) References, 6) e-mail for correspondence, 7) Illustrations and captions, 8) Tables, 9) Other information.

2.2 The references of manuscripts should follow the norms established by the International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group (www.icmje.org) and the International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

2.3 The manuscript should be prepared using standard word processing software and should be printed (arial, font size 12) double-spaced throughout the text, figures captions, and references, with margins of at least 3cm. Abbreviations should be used sparingly.

3. Manuscripts structure

3.1 Title Page: not numbered, containing the title of the article in Portuguese (typed in capital letters and boldface with a maximum of 15 words), English (only with capital letters), authors' full name typed in double-spaced on the right margin of the page, and a footnote indicating the title of author (s) and institution(s) to which they are affiliated and his/her/their correspondence address (es): name of the corresponding author and email.

3.2 **Resumo:** deve conter no máximo 250 palavras, em caso de Artigo Original e Atualização, e 100 para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Relato de Experiência. Devem ser estruturados, contendo introdução, objetivo(s), métodos, resultado(s) e conclusão (es).

3.3 **As palavras-chaves:** e seus respectivos Key Words devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme (<http://decs.bvs.br>).

3.4 **Introdução:** deve indicar o objetivo do trabalho e a hipótese formulada. Informações que situem o problema na literatura e suscitem o interesse do leitor podem ser mencionadas. Devem-se evitar extensas revisões bibliográficas, histórico, bases anatómicas e excesso de nomes de autores.

3.5 **Ética:** toda pesquisa que envolve seres humanos e animais deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O artigo deve ser encaminhado juntamente com o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3.6 **Métodos:** o texto deve ser preciso, mas breve, evitando-se extensas descrições de procedimentos usuais. É necessário identificar precisamente todas as drogas, aparelhos, fios, substâncias químicas, métodos de dosagem, etc., mas não se deve utilizar nomes comerciais, nomes ou iniciais de pacientes, nem seus números de registro no Hospital. A descrição do método deve possibilitar a reprodução dos mesmos por outros autores. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

3.7 **Resultados:** devem ser apresentados em sequência lógica no texto, e exclusivamente neste item, de maneira concisa, fazendo, quando necessário, referências apropriadas a tabelas que sintetizem achados experimentais ou figuras que ilustrem pontos importantes. O relato da informação deve ser conciso e impessoal. Não fazer comentários nesta sessão, reservando-os para o capítulo Discussão.

3.8 **Discussão:** deve incluir os principais achados, a validade e o significado do trabalho, correlacionando-o com outras publicações sobre o assunto. Deve ser clara e sucinta evitando-se extensa revisão da literatura, bem como hipóteses e generalizações sem suporte nos dados obtidos no trabalho. Neste item devem ser incluída(s) a(s) conclusão(es) do trabalho.

3.9 **Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "et al". Digitar a lista de referência com espaçamento duplo em folha separada. Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: inteligência 2, 3, 4,.). As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

- Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

- No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

4. Fontes de financiamento

3.2 **Abstract:** should not exceed two hundred words for original or update article, and a hundred for Case reports, Short communications and Experience report. It should be structured with the objective, material and methods, results and the conclusions. Note: when the article is written in English the abstract must come before the resumo.

3.3 **Keywords:** should be used descriptors from the DeCS-BIREME (<http://decs.bvs.br>).

3.4 **Introduction:** should provide the objective of the study and a formatted hypothesis. Information which identifies the problem in the literature and draws the reader's interest may be mentioned. Detailed literature reviews, natural history, anatomical basis and excessive number of authors should be avoided.

3.5 **Ethics:** any research involving experiments on humans and animals must have a prior approval from the Research Ethics Committee, according to the Helsinki Declaration, International Animal Protection and Resolution n°196/96 of the Ministry of Health about research involving humans. The article should be addressed along with the opinion of the Committee of Ethics in Research (CEP).

3.6 **Methods:** the text should be accurate although brief, avoiding extensive descriptions of usual procedures. It is necessary to precisely identify all drugs, devices, wires, chemicals, methods of measurement and so on. Do not use trade names, patient initials or names, or their hospital registration numbers. The method description should enable its reproduction by others. Standard techniques need only be cited.

3.7 **Results:** should be presented in logical sequence in the text. Only in this item, when necessary, and in a concise manner, appropriate references should be done to tables that summarize experimental findings or figures that illustrate important points. The information report must be concise and impersonal. Do not make comments on this section. All comments must be reserved for the Discussion chapter.

3.8 **Discussion:** should include main findings, the validity and meaning of the work, correlating it with other publications about the subject. It should be clear and concise by avoiding detailed literature review as well as hypothesis and generalizations without support from data obtained in the study. In this item should be included the conclusions.

3.9 **References:** should be numbered consecutively according to the order in which they are mentioned in the text. All authors should be mentioned when up to six. When there are more than six authors, you should list all the six authors followed by "et al". The list of references should be typed double-spaced and on a separate page. Citations in the text should be made by the respective number of references, above the corresponding word and separated by comma (e.g.: Knowledge 2, 3, 4,.). All cited references should be listed at the end of the article in numerical order, following the general rules of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). The titles of journals should be abbreviated according to the style used in "Index medicus" (<http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

- All references must be presented in a correct and complete manner. The veracity of the information contained in the list of references is of author(s)'s responsibility.

- When using a reference management software (e. g. EndNote®), the author(s) must convert the references to text.

4. Funding sources

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do International Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

8. Envio e submissão

Os artigos deverão ser entregues em cópia impressa e um CD na Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão, localizada no 4º andar da Unidade Presidente Dutra (HUUPD) - Rua Barão de Itapary, 227 - Centro. CEP.: 65020-070, São Luís-MA. Brasil. Telefone para contato: (98) 2109-1242, ou encaminhados por meio do e-mail: revista@huufma.br.

9. Exemplos de formas de referências:

9.1 Em Revista: Autor. Título do artigo. Título da Revista (itálico). Ano; volume (número): páginas. Jordan PH, Thonrby J. Twenty years after parietal cell vagotomy anrectomy for treatment of duodenal ulcer. *Ann Surg*, 1994; 220(3): 283-296.

9.2 Em Livro: Autor. Título (itálico). Edição. Local de Publicação: Editora; ano da publicação. Bogossian L. *Choque séptico: recentes avanços de fisiopatologia e do tratamento*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

9.3 Em Capítulo de Livro: Autor do capítulo. Título do capítulo (itálico). In: Autor do livro. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora; ano de publicação; páginas. Barroso FL, Souza JAG. *Perfurações pépticas gástricas e duodenais*. In Barroso FL, Vieira OM, editores. *Abdome agudo não traumático: Novas propostas*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Robe; 1995. p. 201-220.

9.4 Em Monografia/Dissertação/Tese. Autor. Título (itálico) [Dissertação]. Local (Estado): Universidade; Ano; Páginas. Chinelli A. *Colecistectomia laparoscópica: estudo de 35 casos*. [Dissertação]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 1992. 71 p.

4.1 The authors must declare all sources of funding or support, institutional or private, used to perform the study.

4.2 Suppliers of materials or equipments free or with discount, must also be described as sources of funding, including the origin (city, state and country).

4.3 Authors with studies without institutional or private financial resources must state that the research did not receive funding for its implementation.

5. Conflict of interest

5.1 Authors are requested to disclose any potential conflict of interest, including political and/or financial interests associated with patents or property, materials and / or supplies provision and equipments used in the study by manufacturers.

6. Collaborators

6.1 It should be specified the individual contributions of each author in the preparation of the article.

6.2 We remind you that the criteria for authorship should be based on the deliberations of the International Committee of Medical Journal Editors that states the following: recognition of authorship should be based on substantial contributions to: 1. Conception and design or analysis and interpretation of data, 2. Article preparation or critical review of intellectual content; 3. Final approval of the version to be published. These three conditions must be fully met.

7. Acknowledgments

7.1 Possible acknowledgments include institutions that somehow provided help for the research and / or people who collaborated with the study, but that did not meet the criteria for co-authors.

8. Sending the submission

Articles should be delivered as an impressed copy and on a CD in the Adjunct Directory of Teaching, Research and Extension, located on the 4th floor of the President Dutra Unit (HUUPD) - Rua Barão de Itapary, 227 - Centro. CEP.: 65020-070, São Luís, MA, Brazil. Phone: +55 (98) 2109-1242, or it may be sent via e-mail: revista@huufma.br.

9. Examples of reference styles:

9.1 Journal: Author. Article title. Journal title (italics), year; volume (number): pages. Jordan PH, Thonrby J. Twenty years after vagotomy anrectomy parietal cell for treatment of duodenal ulcer. *Ann Surg*, 1994; 220 (3): 283-296.

9.2 Book: Author. Title (italics). Edition. Place of Publication: Publisher; year of publication. Bogossian L. *Choque séptico: recentes avanços de fisiopatologia e do tratamento*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

9.3 Chapter in Book: Author of the chapter. Chapter title (italics). In: Author of the book. Title of book. Edition. Place of publication: Publisher; year of publication; pages. Barroso FL, Souza JAG. *Perfurações pépticas gástricas e duodenais*. In Barroso FL, Vieira OM, editors. *Abdome agudo não traumático: Novas propostas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Robe; 1995. p. 201-220.

9.4 Monograph/Dissertation/Thesis. Author. Title (italic) [Dissertation]. Place (State): University; Year; pages. Chinelli A. *Colecistectomia laparoscópica: estudo de 35 casos*. [Dissertation]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 1992. 71 p.

9.5 Em Material eletrônico:

I. Artigo: Autor. Título do artigo. Título do periódico [Tipo de material] Ano Mês [capturado ano mês dia]; volume (número); [número de telas] Disponível em: endereço eletrônico. Morse SS. Factors in the emergence of Infectious Diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [capturado 1996 Jun 5]; 2 (2): [24 telas] Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

II. Arquivo de Computador: Título [tipo de arquivo]. Versão. Local (Estado) Editora; ano. Descrição Física da mídia. Hemodynamics III: The ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computereizid Educational Systems; 1993.

III. Monografia em formato eletrônico: Título [tipo de material], Responsável. Editor. Edição. Versão. Local: Editora; ano: CDI, Clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JTR, Mailbach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1965. Notas: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressas em páginas separadas, espaço simples.

IV. CD-Rom, DVD: Autor(es). Título [tipo do material]. Cidade de publicação: produtora; ano. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

9.6 Em Anais de Congresso: Autor(es) do trabalho. Título do trabalho (itálico). Título do evento; data do evento; local e cidade do evento; editora; ano de publicação. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

9.7 Em Artigo de Jornal: Autor do artigo. Título do artigo (itálico). Nome do jornal. Data; Seção: página (coluna). Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sections drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12; Sect. A: 2 (col. 4).

10 Tabelas

Devem ser numeradas com algarismos arábicos encabeçadas por suas legendas e explicações dos símbolos no rodapé e digitadas separadamente, uma por página. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as Normas de Apresentação Tabular, estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatísticas (Rev Bras Est, 24: 42-60, 1963. As tabelas deverão ser elaboradas no programa Microsoft® Word®).

11 Ilustrações

São fotografias (boa resolução mínimo de 300 dpi, no formato TIFF), mapas e ilustrações (devem ser vetorizadas ou seja desenhada utilizando os softwares CorelDraw® ou Illustrator® em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5x28,0cm) gráficos, desenhos, etc., que não devem ser escaneadas e de preferência em preto e branco, medindo 127mm x 178mm. As ilustrações, em branco e preto serão reproduzidas sem ônus para o(s) autor(es), mas lembramos que devido o seu alto custo para a Revista, devem ser limitadas a 5 (cinco) entre tabelas e figuras para artigos originais e 3 (três) para relatos de casos, e utilizadas quando estritamente necessárias. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismo arábico.

9.5 Electronic Material:

I. Article: Author. Article title. Journal Title [Type of material] year month [cited year month day]; volume (number); [number of screens] Available from: electronic address. Morse SS. Factors in the emergence of Infectious Diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 2 (2): [24 screens] Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

II. Computer File: Title [File Type]. Version. Place (State) Publisher; year. Descrição Física da mídia. Hemodynamics III: The ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computereizid Educational Systems; 1993.

III. Monograph in electronic format: Title [type of material], Responsible. Editor. Edition. Version. Place: Publisher; year: CDI, Clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JTR, Mailbach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1965.

IV. CD-Rom, DVD: Author (s). Title [type of material]. City of publication: producer; year. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

9.6 Proceedings of Congresses: Author (s) of the work. Title of the work (italics). Title of event; event date; venue and city of event; publisher; year of publication. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

9.7 Journal article: Author of the article. Article title (italics). Name of the newspaper. Date; Section: Page (column). Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sections drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12; Sect. A: 2 (col. 4).

10 Tables

They should be numbered with Arabic numerals, explained by captions, with explanations of symbols in the footnote and prepared separately, one per page. Cite the tables in the text in numerical order including only data needed to understand important points. The data presented in tables should not be repeated in graphs. The preparation of tables should follow the Tabular Presentation Guidelines established by the National Statistics Council (Rev. Bras. Est., 24: 42-60, 1963. The tables should be prepared in Microsoft Word software).

11 Illustrations

They are photographs (good minimum resolution of 300 dpi, in TIFF format), maps and illustrations (vector illustrations, in other words, to be drawn using Illustrator® or CorelDraw® softwares at high resolution, in black and white, and the dimensions must be no more than 21.5 x 28.0cm), graphics, drawings, and so on. They should not be scanned and should be preferably in black and white, measuring 127mm x 178mm. The illustrations in black and white will be reproduced at no charge for the author (s). Remember that because of the high cost for the Journal it should be provided up to five (5) illustrations between tables and figures for original articles and 3 (three) for case reports, using only when strictly necessary. All figures must be mentioned in the text, numbered consecutively in Arabic numerals. Each figure must be accompanied by a caption that makes it clear without reference to the text. The illustrations must be identified on the back using a la-

Cada figura deve ser acompanhada de uma legenda que a torne inteligível sem referência ao texto. Deve ser identificada no verso, por meio de uma etiqueta, com o nome do autor e numeração para orientação. Os desenhos e gráficos podem ser feitos em papel vegetal com tinta nanquim, sendo as letras desenhadas com normógrafo ou sob forma de letra "set" montadas, ou ainda, utilizando impressora jato de tinta ou laser, com boa qualidade, e nunca manuscritas.

Obs: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressa em páginas separadas.

bel, with the author's name, and numbered for better identification. The drawings and graphs may be made on tracing paper with nankeen ink, with the letters being drawn with a stencil or letter template set, or still, using inkjet or laser printer, with good quality, and not handwritten.

Please Note: All notes of the title, author or text should be indicated by Arabic numerals, and printed on separate pages.