

FAHESP – Faculdade de Ciências Humanas, exatas e de saúde do Piauí

IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba

Elisa Costa Leitão

Izabelle Pimenta Ribeiro

Letícia Meireles Melo Fagundes

**DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO DE LITERATURA ACERCA DA PATOLOGIA E
FUTURAS PERSPECTIVAS NO ÂMBITO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO**

Parnaíba

2020

**Elisa Costa Leitão Izabelle
Pimenta Ribeiro
Letícia Meireles Melo Fagundes**

**DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO DE LITERATURA ACERCA DA PATOLOGIA E
FUTURAS PERSPECTIVAS NO ÂMBITO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP de Parnaíba - PI, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Médico.

Orientador: Elder Bontempo Teixeira

**Elisa Costa Leitão
Izabelle Pimenta Ribeiro
Letícia Meireles Melo Fagundes**

**DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO DE LITERATURA ACERCA DA PATOLOGIA E
FUTURAS PERSPECTIVAS NO ÂMBITO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO**

Trabalho aprovado em / / :

BANCA EXAMINADORA:

Elder Bontempo Teixeira

Professor do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP
Orientador

Ana Paula Pierre de souza

Professora do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP

Joana Rita Gomes

Professor do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP

**Parnaíba
2020**

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradecemos a Deus que nos deu força, paciência e determinação para concluir esse estudo e permitiu que nossos objetivos fossem alcançados. Agradecemos, também, aos nossos familiares e amigos, por todo o apoio e incentivo nos momentos desafiadores e pela compreensão por nossa ausência enquanto nos dedicávamos à realização deste trabalho. Foi fundamental para que perseverássemos nesse caminho arduo, porém gratificante.

Agradecemos, ainda, nosso orientador Dr. Elder Bontempo Teixeira, que apesar da intensa rotina de sua vida acadêmica, aceitou nos orientar. Somos gratas pelos conhecimentos transmitidos e por toda ajuda e apoio durante esse trajeto.

Agradecemos à banca examinadora pela atenção e comentários feitos ao nosso trabalho, pois a partir deles poderemos sempre buscar melhorias e crescimento acadêmico.

Agradecemos à FAHESP-IESVAP e seu corpo docente pelo ensino de ótima qualidade.

Resumo

A doença de Fabry (DF) é uma síndrome genética ligada ao X, causada por mutação no gene que codifica a enzima alfa-galactosidase A. A deficiência dessa enzima, que atua no catabolismo de glicosfingolipídeos, leva a um acúmulo progressivo dessas moléculas nas células de diversos órgãos, que resultam em manifestações multissistêmicas.

O estudo tem como objetivo explorar, através de levantamento bibliográfico, todos os âmbitos da DF no contexto da medicina e no modelo organismo-sociedade. Durante a pesquisa, foi abordada a importância do diagnóstico precoce, pela redução da atividade enzimática, a fim de aumentar a expectativa de vida dos pacientes. O tratamento consiste na terapia de reposição enzimática (TRE) e sua eficácia depende de um diagnóstico precoce. Ficou evidente a necessidade de mais estudos no âmbito diagnóstico e terapêutico, a fim de buscar métodos mais acessíveis a população geral, possibilitando melhora da qualidade de vida do paciente com Doença de Fabry.

Palavras-chave: Doença de Fabry. Terapia enzimática. Alfa-galactosidase A.

Abstract

Fabry's disease (DF) is an X-linked genetic syndrome caused by a mutation in the gene that encodes the alpha-galactosidase A enzyme. The deficiency of this enzyme, which acts on the glycosphingolipid catabolism, leads to a progressive accumulation of these molecules in cells various organs, which result in multisystemic manifestations.

The study aims to explore, through a bibliographic survey, all areas of DF in the context of medicine and the organism-society model. During the research, the importance of early diagnosis was addressed, by reducing enzyme activity, in order to increase patients' life expectancy. Treatment consists of enzyme replacement therapy (ERT) and its effectiveness depends on an early diagnosis. It became evident the need for further studies in the diagnostic and therapeutic scope, in order to seek more accessible methods for the general population, enabling an improvement in the quality of life of patients with Fabry's disease.

Palavras-chave: Fabry disease. Enzymatic therapy. Alpha-galactosidase A

Lista de ilustrações

Figura 1 – Angioqueratomas.....	16
Figura 2 – Estudos selecionados	17

Lista de tabelas

Tabela I – Manifestações Clínicas	18
Tabela II – Tratamento da Doença de Fabry	19

Sumário

1	Introdução	10
2	Metodologia	12
3	Resultados e Discussão	13
3.1	Conceito e base genética	13
3.2	Clínica.....	13
3.3	Diagnóstico	14
3.4	Tratamento	14
4	Conclusão	16
	Referências	17
	Anexos	22
	Anexo A	22
	Anexo B	23

1 Introdução

A Doença de Fabry (DF) é uma patologia de depósito lisossômico, de caráter hereditário, decorrente de mutações patogênicas no gene GLA, localizado no braço longo do cromossomo X (Xq 22.1), estabelecendo um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X; desse modo, os homens apresentam a doença em sua forma clássica e potencialmente grave, transmitem a mutação para as proles do sexo feminino, mas não para as do sexo masculino e as pacientes do sexo feminino, podem ser portadoras assintomáticas e em alguns casos apresentar manifestações variáveis da doença, devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X (hipótese de Lyon). Já foram descritas mais de 600 mutações do gene GLA, entre elas, mutações patogênicas e não patogênicas.[7] É uma síndrome rara, com uma incidência de 1:117.000 na população geral e prevalência de 1:40.000 indivíduos do sexo masculino; descrita em várias etnias. [7, 8]

A DF é uma patologia progressiva caracterizada pela deficiência parcial ou total da enzima alfa galactosidase A (α -Gal A), codificada pelo gene GLA, que é responsável por degradar glicoesfingolipídeos no interior de lisossomos. As manifestações da doença são resultado do acúmulo progressivo desses compostos, principalmente de globotriaosilceramida (Gb3 ou CD77), nas células de diversos órgãos, como pele, olhos, coração, rins e cérebro. As manifestações incluem angioqueratomas, córnea verticillata, hipertrofia ventricular esquerda, distúrbios renais e acroparestesias, respectivamente. [3]

O diagnóstico da Doença de Fabry geralmente baseia-se no quadro clínico, história familiar positiva e na busca ativa (“screening”) de pacientes que integram os grupos de risco: pacientes em diálise, pacientes com hipertrofia miocárdica sem causas aparentes e pacientes com acidentes vasculares precoces e, para a confirmação do diagnóstico, é necessária a detecção de reduzida atividade da alfa-galactosidase A, medida no plasma, leucócitos ou manchas de sangue seco (DBS). No entanto, em pacientes do sexo feminino, a atividade da enzima pode estar normal; nesse caso, o diagnóstico é confirmado através de estudo genético, no qual se detecta a mutação do gene GLA. [1]

No âmbito terapêutico, segundo Abensur [1], “estão disponíveis no mercado brasileiro duas enzimas recombinantes da α -galactosidase A, a alfasidase alfa (Replagal®, Shire) e a alfasidase beta (Fabrazyme®, Genzyme/Sanofi)”, que são administradas por via intravenosa a cada duas semanas e a principal diferença entre elas está na dose preconizada, sendo de 0,2 mg/kg de peso, com tempo de infusão de 40 minutos; e 1 mg/kg com tempo de infusão de 120 minutos, respectivamente. O tratamento consiste na terapia de reposição enzimática (TRE) (tabela II), no intuito de evitar ou retirar os depósitos intracelulares de Gb3, e tratamentos específicos para os órgãos acometidos, como drogas antiproteínúricas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II, no caso do acometimento renal. [1]

No entanto, apesar de opções disponíveis tanto para diagnóstico, como para tratamento, para

parte da população ainda é uma realidade distante, por se tratar de métodos de alto custo, disponíveis apenas em laboratórios especializados, sendo considerados de pouca acessibilidade. Com isso, esse estudo tem como objetivo reforçar as características clínicas da DF, possibilitando que a patologia se torne mais conhecida e, conseqüentemente, seja considerada como uma hipótese diagnóstica em pacientes com manifestações multissistêmicas e demonstrar a necessidade de ofertar métodos diagnósticos e terapêuticos que possam ser mais acessíveis a todos os pacientes, de forma a possibilitar o diagnóstico e tratamento precoce, com o intuito de diminuir a morbimortalidade da doença.

2 Metodologia

O estudo da Doença de Fabry e suas atualizações foi realizado de forma exploratória, por meio de um levantamento bibliográfico. A pesquisa exploratória teve como finalidade ampliar e atualizar os conhecimentos acerca da patologia, diagnóstico e tratamento da Doença de Fabry. Trata-se de uma revisão bibliográfica com base nos artigos de bancos de dados eletrônicos Scielo e PubMed. Primeiramente, acessou-se o site da Biblioteca Virtual em Saúde, onde buscou-se nos Descritores em Ciências da Saúde as expressões “Doença de Fabry”, “Terapia enzimática” e “Alfa-galactosidase A”, para as quais foram encontrados os seguintes descritores: “Fabry disease” e “enfermedad de Fabry”; “Terapia enzimática”, “Enzyme Therapy” e “Terapia Enzimática”; e “alpha-galactosidase A” e “alfa-galactosidasa A”, em inglês e espanhol, respectivamente. Na sequência, acessou-se a plataforma Scielo, na qual foi utilizado o descritor “Doença de Fabry” tendo como resultado 26 artigos. Em seguida, utilizou-se os filtros restringindo para 13 artigos publicados nos últimos 5 anos (2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020) e em inglês e português. Na plataforma PubMed, utilizou-se os descritores “Fabry disease” e “Enzyme therapy” com o conector “AND”, com os quais se obteve 4.830 resultados. Utilizou-se os filtros “free full text” em “Text availability”; e “5 years” em “Publication date”, limitando a busca a 227 resultados. Após a análise preliminar dos resultados das duas plataformas, selecionou-se 8 artigos, que se adequavam aos seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês e português, artigos dos últimos 5 anos e artigos com informações relevantes acerca das características da doença e/ou diagnóstico e/ou tratamento; para leitura completa, análise e discussão de seus resultados. (figura 2).

3 Resultados e Discussão

3.1 Conceito e base genética

A Doença de Fabry é uma doença de depósito lisossômico, de herança recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada por mutações patogênicas no gene GLA, que levam a redução total ou parcial da atividade da alfa-galactosidase A, enzima responsável por degradar glicoesfingolipídeos como a globotriaosilceramida (Gb3). Essa atividade enzimática ineficiente, gera um acúmulo progressivo desses compostos em todas as células do organismo, resultando em manifestações multissistêmicas. [7]

3.2 Clínica

A DF é uma patologia progressiva caracterizada pela deficiência parcial ou total da enzima alfa galactosidase A (α -Gal A), codificada pelo gene GLA, que é responsável por degradar glicoesfingolipídeos no interior de lisossomos. As manifestações da doença são resultado do acúmulo progressivo desses compostos, principalmente de globotriaosilceramida (Gb3 ou CD77). [3]

Dessa maneira, na DF ocorre acúmulo de Gb3 nos lisossomos de todas as células do corpo humano, afetando inúmeros órgãos e suas funções. O acometimento cutâneo, forma clássica da doença, é caracterizado pela presença dos angioqueratomas (figura 1), descritos como conglomerados de lesões, pequenas, violáceas e queratinizadas, com localização predominantemente nas nádegas e região das coxas. No Sistema Nervoso, pode resultar em acroparestesias e acidentes vasculares encefálicos precoces. Os depósitos de Gb3 nas córneas levam ao aparecimento da “córnea verticillata”, achado quase patognomônico da doença, visível por meio do exame com lâmpada de fenda. [1]

Ainda no âmbito das manifestações clínicas, agora a nível cardíaco, sua manifestação característica na DF é a hipertrofia ventricular esquerda. A totalidade dos depósitos de Gb3 nas células do coração, como cardiomiócitos, células do sistema de condução, fibroblastos valvulares, células endoteliais e células musculares lisas vasculares, representa apenas 1 a 2% de toda a massa cardíaca, levando a crer que outras vias levariam à hipertrofia, apoptose, necrose e fibrose. [2]

Fernandes et al. [2] afirma também que, ainda que rara, a hipertrofia septal assimétrica e a presença de obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo podem ocorrer. Acerca do aparecimento dos sinais e sintomas cardíacos em grande parte dos casos aparece na terceira ou quarta década de vida dos homens e mais tardiamente nas mulheres, cerca de uma década depois.

Do ponto de vista renal, as células acometidas são as endoteliais, mesangiais, podocitárias e tubulares, resultando em distúrbios nas funções glomerulares e tubulares. As manifestações

glomerulares se iniciam com hiperfiltração, albuminúria, proteinúria maciça, para então evoluir com piora progressiva da função renal. As manifestações tubulares, apesar de serem incomuns, já foram relatadas acidose tubular distal, quadros de isostenúria por reduzida capacidade de concentração renal em virtude do acometimento do túbulo coletor. A agressão renal na DF é um dos principais motivos que levam a morte e incapacidade nesta afecção. [1]

Variável importante na gravidade do acometimento renal e consequentemente no quadro geral do paciente é o tipo de mutação ocorrida no gene. Mutações conservativas, em que há apenas substituição de um aminoácido por outro da mesma classe e em determinados éxons relaciona-se à menor incidência de insuficiência renal. No entanto, mutações não conservativas, substituição por aminoácidos de outras classes, sejam deleções e inserções, correlacionam-se a quadros renais de maior gravidade. [1]

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DF é confirmado com base na detecção da redução da atividade enzimática da alfa-galactosidase A. No entanto, em pacientes do sexo feminino, essa atividade pode se encontrar dentro dos limites da normalidade, exigindo um estudo genético para detectar a mutação do gene GLA. Como citado anteriormente, já foram descritas mais de 600 mutações para esse gene, por esse motivo, o estudo genético é importante, também, para ambos os sexos, para determinar qual a mutação e estabelecer o fenótipo da doença, descartando possíveis polimorfismos benignos que também podem causar uma redução na atividade da alfa-galactosidase A. Existem fatores que podem alterar o impacto de uma determinada mutação genética, como a presença de variantes deletérias adicionais da GLA ou variantes de significado desconhecido (USV; no alelo GLA em homens cis e pacientes do sexo feminino ou no outro alelo GLA em pacientes do sexo feminino), o histórico genético do paciente, doenças concomitantes e fatores ambientais modificadores. Um paciente com um gene GLA VUS, é necessário complementar o estudo genético com evidências clínicas, bioquímicas ou histopatológicas da Doença de Fabry para determinar a natureza patogênica da mutação e o "padrão ouro" para esclarecer se uma nova mutação é patogênica ou provavelmente benigna são ensaios de expressão de mutação GLA in vitro que se encontram disponíveis apenas em laboratórios de pesquisa especializados. [1, 6]

3.4 Tratamento

O tratamento da DF consiste na terapia de reposição enzimática com alfasidase alfa ou beta e medicamentos para os órgãos acometidos. A dose de alfasidase beta foi determinada no estudo fase 1 e 2 de Eng *et al.*, no qual verificou-se que a dose de 1mg/kg de peso de alfasidase beta a cada 14 dias mostrou a melhor relação eficácia/segurança, além de depuração de Gb3 do rim, coração, pele e plasma. O tratamento foi bem tolerado e os pacientes relataram melhora de dor, da capacidade de suar e da qualidade de vida. Neste

estudo oito pacientes desenvolveram anticorpos IgG contra a algasidase beta, porém estes anticorpos não eram neutralizantes. As fases 3 e 4 do estudo, consistiu no acompanhamento desses pacientes e constatou-se que os pacientes que iniciaram o tratamento mais precocemente foram mais beneficiados com a TRE. Quanto ao uso da algasidase alfa, foi realizado um estudo randomizado, onde se observou o efeito da dose de 0,2 mg/kg de peso IV a cada duas semanas no tratamento da dor neuropática. Constatou-se a diminuição da dor e da depuração de creatinina, assim como uma redução importante do Gb3 no plasma e na urina, mas não no rim. Apesar das técnicas disponíveis para diagnóstico, essa realidade ainda é inacessível para a parte da população que não tem como pagar exames de alto custo e que só estão disponíveis em laboratórios especializados. [1]

A importância do início precoce da TRE foi destacada nas diretrizes de tratamento para pacientes pediátricos com doença de Fabry e indicam que deve ser considerada em homens clássicos assintomáticos antes da idade adulta (<18 anos). E as recomendações para pacientes que apresentaram manifestações clínicas na idade adulta ou foram diagnosticados tardiamente através da busca ativa em populações de alto risco incluem que a TRE deve ser iniciada em todos os pacientes do sexo masculino com a mutação clássica, sintomático ou não, em qualquer idade de apresentação dos sintomas; em pacientes do sexo feminino sintomáticas é indicada se houver sinais ou sintomas que sugerem maior acometimento sistêmico, como dor neuropática, proteinúria, doença cardíaca sem causa aparente e para as pacientes do sexo feminino assintomáticas, a TRE é indicada se houver evidencia laboratorial, histológica ou de imagem de acometimento dos rins, coração ou sistema nervoso central. [6]

4 Conclusão

Portanto, pode-se concluir que a Doença de Fabry é um quadro multissistêmico grave e raro, e seu diagnóstico precoce é essencial e imprescindível para seu tratamento. Pois, por se tratar de uma doença progressiva, a DF reduz a expectativa de vida de homens e mulheres. Esta doença é causada pelo acúmulo de gordura em todas as células do organismo, e provoca diversos sintomas que vão desde acroparestesias, até problemas cerebrovasculares, renais, cardíacos e lesões cutâneas. Na condição de uma doença progressiva, o número de órgãos afetados e sintomas apresentados pode variar de acordo com o tempo, e pode se manifestar de maneiras diferentes em homens e mulheres. No âmbito diagnóstico, verificou-se que por ser uma doença rara e pouco conhecida, inclusive entre os médicos, muitas vezes os pacientes precisam esperar anos entre os primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo. Quando há história familiar, o diagnóstico é feito mais facilmente, pois a própria família já sugere a hipótese da doença ao médico. Para a confirmação do diagnóstico, deve ser feita a dosagem da enzima alfa-galactosidase A. No entanto, em pacientes do sexo feminino, essa atividade pode se encontrar dentro dos limites de normalidade, exigindo um estudo genético para detectar a mutação do gene GLA, que é importante, também, para determinar o fenótipo da doença, em ambos os sexos. Já no campo terapêutico, comprovou-se que o principal tratamento é a terapia de reposição enzimática, onde se repõem as enzimas alfa-galactosidase A e beta-galactosidase A a cada 15 dias. A finalidade deste tratamento é prevenir o progresso da doença nos doentes jovens e evitar ou reverter o avanço nos doentes mais velhos. A terapia genética é uma técnica que propõe o tratamento definitivo da doença, estando em fase experimental. Quando a doença não é tratada, a expectativa de vida geralmente é reduzida entre 15 a 20 anos, sendo a morte causada, maioritariamente, devido à doença cardíaca, acidente vascular cerebral e falência dos rins.

Desse modo, é perceptível que o curso da Doença de Fabry depende, significativamente da detecção precoce desta patologia, onde os tratamentos disponíveis ainda são tão escassos e inacessíveis economicamente, fazendo com que a maioria dos pacientes que possuem a doença de Fabry tenham uma morbimortalidade extremamente alta.

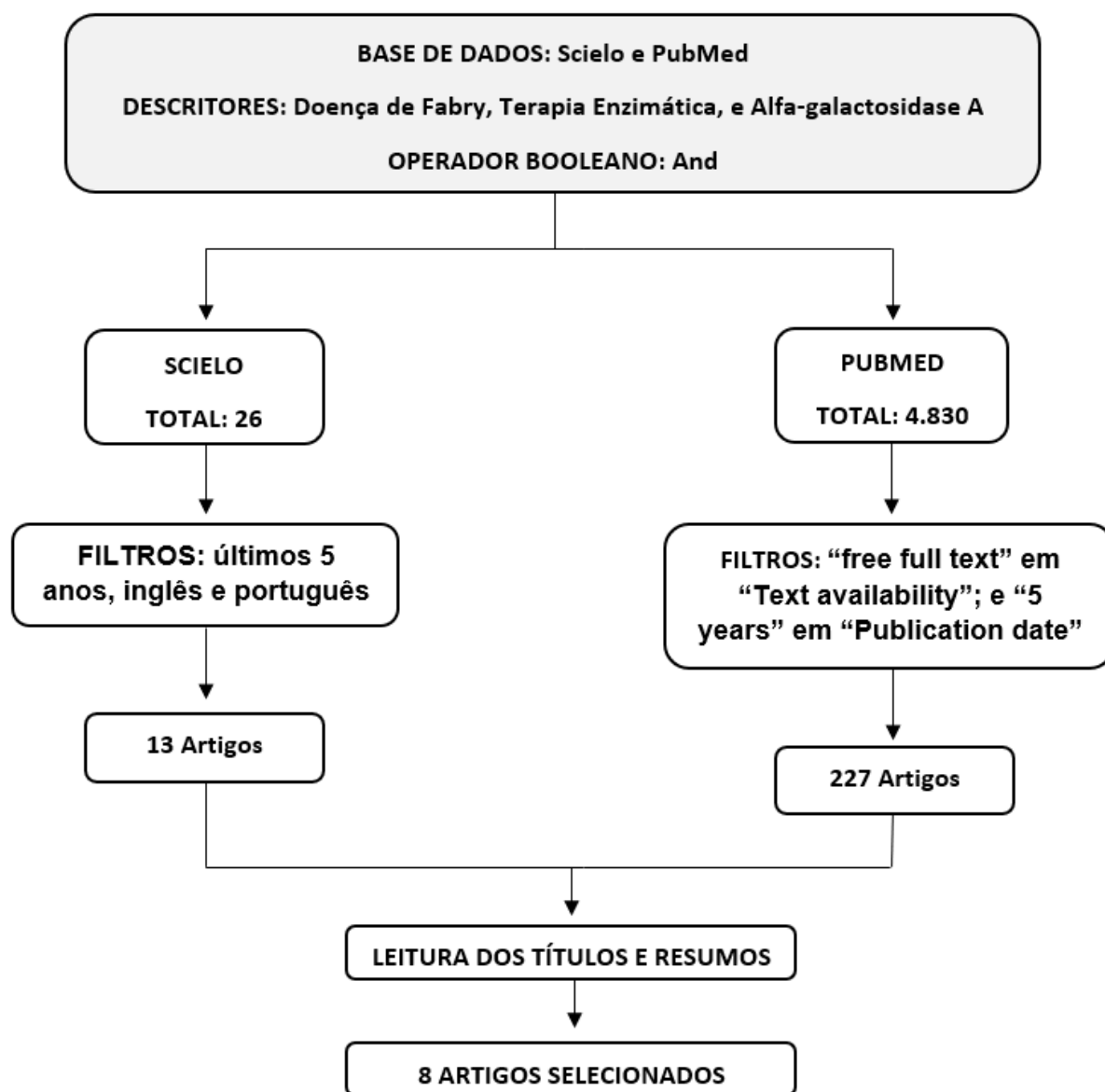
Referências

1. Abensur, Hugo; Dos Reis, Marlene Antônia. Acometimento renal na doença de Fabry. *J. Bras. Nefrol.* 2016 38(2): 245-254;
2. Fernandes, Fábio et al. Doenças de Depósito como Diagnóstico Diferencial de Hipertrofia Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Função Sistólica Preservada. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019; 113(5):979-987;
3. Pereira, Ester Miranda, et al. Níveis de CD77 ao longo do tratamento de reposição enzimática em família com Doença de Fabry (V269M). *J. Bras. Nefrol.* 2018; 40(4): 333-338;
4. El Dib, Regina, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PloS one* 2017; 12(3): 1-22;
5. Schuller, Yvonne, et al. Adaptive pathway development for Fabry disease: a clinical approach. *Drug discovery today.* 2018; 23(6):1251-1257;
6. Ortiz, Alberto, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolismo.* 2018; 123(4): 416-427;
7. Moraes, Altino Ono, et al. Trombose arterial recorrente em paciente com doença de Fabry: relato de caso. *J Vasc Bras.* 2020; 19;
8. Biagini, Gilson, et al. Relato de caso: a diminuição da enzima α -Gal é suficiente para estabelecer o diagnóstico?. *J Bras Nefrol.* 2017; 39(3): 333-336.

FIGURAS**FIGURA 1 – ANGIOQUERATOMAS**

Fonte: Abensur (2016)

FIGURA 2 – ESTUDOS SELECIONADOS



TABELAS

TABELA I – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

ORGÃOS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
PELE	Angioqueratomas principalmente em nádegas e coxas
CÉREBRO	Acroparestesias e Acidentes Vasculares Encefálicos Precoces
OLHOS	Córnea Verticillata*
CORAÇÃO	Hipertrofia Ventricular Esquerda, Hipertrofia Septal Assimétrica, Obstrução da Saída do Ventrículo Esquerdo
RINS	MANIFESTAÇÕES GLOMERULARES: Hiperfiltração, Albuminúria, Proteinúria e Insuficiência Renal MANIFESTAÇÕES TUBULARES: Acidose Tubular Distal e Isostenúria

TABELA II – TRATAMENTO DA DOENÇA DE FABRY

DROGAS	ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO
ALGASIDASE ALFA (Replagal®, Shire)	0,2 mg/Kg de peso, IV, tempo de infusão de 40 minutos, a cada duas semanas
ALGASIDASE BETA (Fabrazyme®, Genzyme/Sanofi)	1,0 mg/Kg de peso, IV, tempo de infusão de 120 minutos, a cada duas semanas

Anexos

Anexo A – Comprovante de submissão do artigo para Revista INOVALE

Submissão de arquivo - SUBMISSÃO
ARTIGO DE REVISÃO DE LITERATURA

Entrada

 **IESVAP** 23:06
para mim

 **IESVAP**
PARNAÍBA - PI

Olá, **Letícia Meireles Melo Fagundes!**
lemmelof@gmail.com • (86) 98877-6751

Recebemos o seu arquivo

Segue em anexo o trabalho de revisão de literatura intitulado de " DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO DE LITERATURA ACERCA DA PATOLOGIA E FUTURAS PERSPECTIVAS NO ÂMBITO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO", que aborda uma visão geral da Doença de Fabry, uma patologia que, apesar de rara, possui alta morbimortalidade e é de grande impacto na saúde pública.

Esta é uma mensagem automática. Não responda este e-mail!

Anexo B – Normas de submissão da Revista INOVALE

A revista INOVALE publica artigos originais, comunicações breves, revisões e relatos de casos na área de saúde. São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

Categoria de artigos

- **Artigos originais**

O texto de manuscrito de pesquisa original, inédita, deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Digitados (Arial 11) em folha A4 (210 x 297 mm), com espaço 1,5 cm na margem superior, esquerda de 3,0 cm e inferior e direita de 2,0 cm, total de no mínimo 10 páginas e máximo 20 páginas (incluindo ilustrações, gráficos, tabelas, fotografias etc.)

- **Formatação**

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: até 30 no total.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

- **Comunicações breves:**

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde em geral, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior abrangência.

- **Formatação**

Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

- **Revisões**

Revisão sistemática e meta-análise: Avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre um determinado assunto da saúde, descrevendo o processo de busca do assunto.

Revisão narrativa/crítica: Avaliação crítica de caráter descritivo sobre temas de interesse científico sobre um determinado assunto da saúde.

- **Formatação**

Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: sem limites.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

- **Relatos de casos**

São estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

(1) **Dados de identificação do manuscrito**

A revista INOVALE recomenda que os trabalhos utilizem o formato Vancouver para as citações e referências.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados. Máximo de 06 (seis) autores.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço eletrônico do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

(2) Conflito de interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

(3) Forma e preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês: O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Descritores: Devem ser indicados entre 3 a 5, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no Medical Subject Headings (MeSH). Caso não exista o descritor nas bases de dados citadas poderá ser substituído por termos livres.

Figuras e Tabelas: Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um.

Resumo: São publicados resumos em português, espanhol e inglês. O resumo deverá conter de 100 a 150 palavras em espaço simples, incluindo: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

- **Estrutura do texto**

Introdução; Material e Métodos: Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética e Resultados e Discussão.

Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

- **Referências**

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver.

Exemplos:

Artigos de periódicos

Giffin K. Pobreza, desigualdade e equidade em saúde: considerações a partir de uma perspectiva de gênero transversal. Cad Saude Publica. 2002;18 Supl:S103-12.

<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700011>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13].

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve.

Figuras

Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi.