



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

FERNANDO NUNES DIAS

**SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA
TÓXICA: FARMACOVIGILÂNCIA EM ÂMBITO INTERNACIONAL**

BRASÍLIA, DF

2018

FERNANDO NUNES DIAS

**SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA
TÓXICA: FARMACOVIGILÂNCIA EM ÂMBITO INTERNACIONAL**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Emília Vitória da Silva

BRASÍLIA, DF

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

DD541s Dias, Fernando Nunes
 SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE
 EPIDÉRMICA TÓXICA FARMACOVIGILÂNCIA EM ÂMBITO
 INTERNACIONAL / Fernando Nunes
 Dias; orientador Emília Vitória da Silva. -- Brasília, 2018.
 38 p.

 Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
 Brasília, 2018.

 1. Farmacovigilância. 2. Síndrome de Stevens-Johnson. 3.
 Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a
 Medicamentos. 4. Regulamentação Governamental. I. Silva,
 Emília Vitória da, orient. II. Título.

FERNANDO NUNES DIAS

**SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA:
FARMACOVIGILÂNCIA EM ÂMBITO INTERNACIONAL**

BANCA EXAMINADORA



Orientadora: Prof^a. Dr^a. Emília Vitória da Silva
(FCE / Universidade de Brasília)

Prof^a. Dr^a. Micheline Marie Milward de Azevedo Meiners
(FCE / Universidade de Brasília)

Dr^a. Letícia Nogueira Leite
(Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – Cebrim/CFF)

BRASÍLIA, DF

2018

Aos meus pais, Léo Alex e Édney, e à
minha querida irmã Débora Beatriz.

AGRADECIMENTOS

Em primeiríssimo lugar, agradeço ao Deus de Israel. Ele é a origem e o fim de tudo, o Deus da Ciência e do Conhecimento; foi Ele quem me fez chegar até aqui.

À toda minha família, que sempre me apoiou em minhas escolhas. Agradeço minha mãe Édney e meu pai Léo pela motivação constante e pelos conselhos sábios, e a minha irmã Débora, que me deu doses contínuas de ânimo para estudar. A Andressa, meu amor, agradeço por suportar minha ausência para escrever este trabalho.

À minha professora e orientadora Emília Vitória da Silva, agradeço pelo conhecimento e pela paixão em vivenciar a prática farmacêutica. Aos meus preceptores, farmacêuticos que admiro pela competência e pela dedicação ao trabalho: Débora Reis, Jacksandra Farias, Márcia e Paulo Fernando, que foram cruciais para o meu sucesso profissional; e também Emerson Valadares e Jorge. Brevemente serei colega de trabalho de todos!

A toda a equipe do Laboratório de Emergência do Hospital de Base, cuja dedicação e união me inspiraram muito. Agradeço a todos na pessoa do farmacêutico Dr. João Eudes Filho, que em 2013 aceitou meu pedido para trabalhar no local, sendo decisivo na minha trajetória pessoal. Agradeço também a todos os meus amigos do quadro de auxiliares, que me receberam tão bem e me ajudaram a crescer como profissional e como homem.

A todos os demais familiares e amigos que me ajudaram muito nesta dura caminhada: os plantões trocados, as caronas da Aline, a recepção sempre calorosa dos meus tios Alessandro, Edna e Dionei... Todos têm valor inestimável na minha vida, que só Deus pode recompensar!

Aos colegas que me acompanharam por todo o curso: Henry Morgan, Eduardo Mendes, Yasmin Fernandes, Juliana Melo e Mateus Castro. Mais que companheiros, eu já considero amigos para toda a vida! Por último, mas não menos importante, agradeço aos movimentos estudantis que tenho orgulho em fazer parte: Students For Liberty Brasil e Movimento Reação Universitária. A liberdade vem com tudo e já está vencendo o medo!

“A maior recompensa do ser humano é que, enquanto os animais sobrevivem ajustando-se ao meio em que vivem, o homem sobrevive ajustando seu meio a si próprio.”

(Ayn Rand)

RESUMO

Objetivo: Realizar um levantamento de ações de regulação e relatos de segurança de medicamentos divulgados por agências reguladoras de medicamentos sobre Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica da publicação *World Health Organization Pharmaceutical Newsletter*, entre as edições nº 1 de 2008 e nº 2 de 2018, buscando os termos “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Necrólise Epidérmica Tóxica” e sinônimos. As notificações encontradas foram comparadas quanto ao país de origem das ocorrências, medicamentos citados e desfecho adotado pela agência reguladora. Resultados: Foram encontradas 51 notificações relacionadas à doença, sendo 36 relacionadas a medidas regulatórias e 15 à segurança de medicamentos. As notificações citam 42 medicamentos, com destaque para os grupos de atuação no Sistema Nervoso e os antineoplásicos. Conclusões: Por ser uma doença grave, aguda e de alta letalidade, a maioria das agências reguladoras adotam medidas preventivas e de alerta aos profissionais para correta identificação do tratamento.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Síndrome de Stevens-Johnson; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Regulamentação Governamental.

ABSTRACT

Objective: Research of regulation matters and safety of medicines adopted by health agencies about Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN), bringing solutions to pharmacovigilance in Brazil. Methods: Review of *WHO Pharmaceutical Newsletter*, from edition nº 1/2008 to nº 2/2018, searching the terms “Stevens-Johnson Syndrome”, “Toxic Epidermal Necrolysis” and synonyms. Notifications were compared about the country of origin, medicines found and outcomes adopted by agencies. Results: 51 notifications were found related to SJS/TEN: 36 about regulation matters and 15 about safety of medicines. 42 medicines were found, with emphasis to groups acting on Central Nervous System and antineoplastics. Conclusion: Most agencies adopt preventive regulations to avoid SJS/TEN, because of its acute and lethal manifestation. These regulations focus on preventive measures and alert to health professionals about correct identifying and treatment.

Keywords: Pharmacovigilance, Stevens-Johnson Syndrome, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Government Regulation.

SUMÁRIO

1.	REVISÃO BIBLIOGRAFICA	11
2.	JUSTIFICATIVA	13
3.	OBJETIVOS	13
4.	REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	14
5.	MANUSCRITO	15
6.	RESUMO	16
7.	ABSTRACT	17
8.	INTRODUÇÃO.....	18
9.	METODOLOGIA.....	20
10.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
11.	CONCLUSÃO	25
	ANEXO - NORMAS DE FORMATAÇÃO	27

1. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação adversa incomum, aguda e potencialmente letal, frequentemente associada a uso de medicamentos. É o resultado de uma necrose extensa dos queratinócitos, levando à separação da junção derme-epiderme. Seus principais sintomas são: mácula purpúrica com sinal de Nikolsky positivo e descolamento da pele limitada a menos de 10% da superfície corporal¹. Associada à Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), são duas reações adversas cutâneas severas com risco potencial de letalidade e sequelas crônicas. A incidência da doença está estimada entre 1:1000 e 1:10000.²

No Brasil, foram relatados cinco casos de SSJ em estudo realizado com 852 pacientes femininos com lúpus eritematoso sistêmico infantil na região de São Paulo³. Quanto a dados mais abrangentes, a estatística da incidência da SSJ no Brasil é escassa¹, não permitindo maiores conclusões. Nos Estados Unidos, a incidência variou entre 8,61 a 9,69 casos por milhão de habitantes entre 2009 e 2012.⁴

Mais de cem fármacos têm sido associados à incidência de SSJ; entretanto, também é associada a fatores etiológicos e à susceptibilidade genética⁵. Estima-se que 25% a 50% dos casos são considerados idiopáticos⁵. Devido à raridade da condição, não há um critério de diagnóstico clínico estabelecido, dificultando estudos retrospectivos⁵.

Em suma, as características agudas e potencialmente letais da síndrome, aliadas à escassez e à falta de padronização dos dados, evidenciam a necessidade de um levantamento mundial de casos relatados pelas agências reguladoras de saúde através do trabalho de farmacovigilância.

Por serem síndromes raras, o diagnóstico se torna difícil e de pouco consenso entre a comunidade médica. Em um levantamento sistematizado, foi concluído⁵ que há baixa discordância em afirmar que a SSJ/NET decorrente do uso de medicamento está altamente associada a nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, alopurinol, sulfonamidas anti-infecciosas, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) oxicans e sulfassalazina. Outros pontos relevantes podem ser encontrados na Quadro 1.

Quadro 1 - Itens com menor discordância (ID<0,14) obtidos dentre a comunidade médica sobre SSJ / NET⁵ através do *The RAND/UCLA Appropriateness Method*, 2017

Item	Índice de discordância (ID)
Medicamentos altamente associados com SSJ e NET incluem nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, alopurinol, sulfonamidas anti-infecciosas, AINEs-oxicam e sulfassalazina.	<0,01
É essencial obter o histórico de medicamentos de todos os pacientes suspeitos de ter SSJ e NET.	<0,01
É essencial ter o histórico de evoluções médicas em todos os pacientes suspeitos de ter SSJ e NET.	<0,01
O epitélio da traqueia, brônquios ou trato gastrointestinal podem estar envolvidos na SSJ e NET.	<0,01
Em pacientes com NET, um sinal de Nikolsky pode ser inferido em áreas eritematosas da pele, mas não pode ser inferido de forma confiável em regiões aparentemente normais.	<0,01
Devido ao início de uso de carbamazepina em pacientes com descendência chinesa, o teste de HLA-B*15:02 deve ser considerado.	<0,01
Quando possível, pacientes com NET devem ser cuidados em unidades de terapia intensiva ou unidade de queimados.	<0,01
Até o momento, não há evidências suficientes de que qualquer tratamento específico além do de suporte seja eficaz para pacientes com NET.	<0,01
O exame de todos os sítios mucosais são essenciais para pacientes com suspeita de ter NET.	<0,01
Independente de apresentar sintomas, todos os pacientes diagnosticados com SSJ e NET devem passar por internação oftalmológica, seguida de acompanhamento ambulatorial.	0,05
Lesões alvo típicas não estão presentes em SSJ e NET.	0,08
SSJ e NET são mais frequentemente causados por medicamentos.	0,09
Medicamentos descontinuados mais de um mês antes dos achados físicos mucocutâneos são altamente improváveis de causar SSJ e NET.	0,13
SSJ e NET se iniciam frequentemente entre 4 e 28 dias após a administração da medicamento associada.	0,13
Pacientes com SSJ / NET causado por medicamento têm um melhor prognóstico quanto antes o medicamento causador seja retirado.	0,13
Caracterização da morfologia da lesão auxilia no diagnóstico de Eritema Maior Multiforme, SSJ e NET.	0,13
O método mais confiável de classificar Eritema multiforme, SSJ e NET é baseado na morfologia da lesão e extensão do destacamento epidérmico.	0,13
O envolvimento da traqueia, brônquios ou trato gastrointestinal aumentam a morbidez na SSJ e NET.	0,13
Lesões mucosais de SSJ e NET podem curar com a formação de cicatrizes e aderências.	0,13
Doenças pulmonares restritivas podem se desenvolver em pacientes com SSJ e NET após envolvimento agudo pulmonar inicial.	0,13
Medicamentos administrados até 24 horas antes dos achados físicos mucocutâneos são improváveis de causar NET.	0,13
É essencial obter o histórico de reação adversa a medicamentos (tanto do paciente quanto da família) em todos os pacientes suspeitos de NET.	0,13
Devido ao início de uso de alopurinol em pacientes com descendência chinesa, o teste de HLA-B*58:01 deve ser considerado.	0,13

Fonte: Maverakis *et al.*, 2017

A avaliação das mucosas é essencial para o diagnóstico diferencial de SSJ⁵, enquanto o Sinal de Nikolsky pode ser diferencial para diagnóstico da NET, desde que seja inferida em regiões eritematosas da pele⁵. É essencial que se faça um levantamento do histórico de evoluções médicas e prescrições feitas, pois os sintomas surgem entre 4 e 28 dias após o início da administração do medicamento⁵. As mucosas do trato respiratório podem ser afetadas pela síndrome, requerendo

tratamento sintomático em unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados, quando possível. Ainda não há alternativa para tratamento específico da síndrome; apenas os sinais e sintomas são controlados⁵. Testes de genotipagem para pesquisa do alelo HLA-B*58:01 devem ser considerados para pacientes com descendência chinesa e asiática

2. JUSTIFICATIVA

A SSJ / NET é uma doença rara, e devido a esta condição, há dificuldade de padronização internacional de diagnóstico e coleta de dados, evidenciando a importância dos relatos descritos pelas agências reguladoras de saúde. O levantamento dos dados junto à publicação de alcance mundial *WHO Pharmaceutical Newsletter* permite oferecer ao público brasileiro uma compilação de dados confiáveis, favorecendo pesquisas futuras e aprimorando a qualidade do diagnóstico e do protocolo clínico.

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é compilar ocorrências sobre ações de regulação e segurança de medicamentos relacionados à SSJ / NET, em literatura internacional especializada.

Objetivos específicos:

- Realizar um levantamento de ações de regulação relacionadas à SSJ / NET, em literatura internacional especializada.
- Categorizar os relatos encontrados na literatura sobre medidas regulatórias relacionados à SSJ / NET.
- Categorizar os medicamentos envolvidos nos relatos encontrados;
- Analisar os desfechos adotados pelas agências reguladoras.

4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Wong, A., Malvestiti, A. A., & Hafner, M. D. F. S. (2016). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(5), 468-473.
2. Duong, T. A., Valeyrie-Allanore, L., Wolkenstein, P., & Chosidow, O. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*.
3. Sakamoto, A. P., Silva, C. A., Saad-Magalhães, C., Alencar, A. N., Pereira, R. M. R., Kozu, K., ... & Terreri, M. T. (2017). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a multicenter study. *Acta reumatologica portuguesa*, (3).
4. Lerch, M., Mainetti, C., Beretta-Piccoli, B. T., & Harr, T. (2018). Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(1), 147-176.
5. Maverakis, E., Wang, E. A., Shinkai, K., Mahasirimongkol, S., Margolis, D. J., Avigan, M., ... & Shear, N. H. (2017). Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis standard reporting and evaluation guidelines: results of a National Institutes of Health working group. *JAMA dermatology*, 153(6), 587-592.

MANUSCRITO

Título: SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA
TÓXICA – FARMACOVIGILÂNCIA EM ÂMBITO INTERNACIONAL

Autores: Dias FN¹, Silva EV¹

Afilições:

¹ Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

RESUMO

Objetivo: Realizar um levantamento de ações de regulação e relatos de segurança de medicamentos divulgados por agências reguladoras de medicamentos sobre Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, de modo a apresentar soluções para a área no Brasil. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica da publicação *WHO Pharmaceutical Newsletter*, das edições nº 1 de 2008 e nº 2 de 2018, buscando os termos “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Necrólise Epidérmica Tóxica” e sinônimos. As notificações encontradas foram comparadas quanto ao país de origem das ocorrências, medicamentos citados e desfecho adotado pela agência reguladora. **Resultados:** Foram encontradas 51 notificações relacionadas à doença, sendo 36 relacionadas a medidas regulatórias e 15 à segurança de medicamentos. As notificações citam 42 medicamentos, com destaque para os grupos de atuação no Sistema Nervoso e os antineoplásicos. **Conclusões:** Por ser uma doença grave, aguda e de alta letalidade, a maioria das agências reguladoras adotam medidas preventivas e de alerta aos profissionais para correta identificação tratamento.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Síndrome de Stevens-Johnson; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Regulamentação Governamental.

ABSTRACT

Objective: Research of regulation matters and safety of medicines adopted by health agencies about Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN), bringing solutions to pharmacovigilance in Brazil. Methods: Review of *WHO Pharmaceutical Newsletter*, from edition nº 1/2008 to nº 2/2018, searching the terms “Stevens-Johnson Syndrome”, “Toxic Epidermal Necrolysis” and synonyms. Notifications were compared about the country of origin, medicines found and outcomes adopted by agencies. Results: 51 notifications were found related to SJS/TEN: 36 about regulation matters and 15 about safety of medicines. 42 medicines were found, with emphasis to groups acting on Central Nervous System and antineoplastics. Conclusion: Most agencies adopt preventive regulations to avoid SJS/TEN, because of its acute and lethal manifestation. These regulations focus on preventive measures and alert to health professionals about correct identifying and treatment.

Keywords: Pharmacovigilance, Stevens-Johnson Syndrome, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Government Regulation.

8. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações adversas cutâneas graves com risco potencial de letalidade e sequelas crônicas, geralmente diagnosticadas em conjunto e diferenciadas principalmente pela extensão corpórea afetada. A incidência das duas doenças está estimada entre 1:1000 e 1:10000.¹ Estão caracterizadas dentro do grupo de reações adversas incomuns, agudas e potencialmente letais, frequentemente associada a uso de medicamentos. É o resultado de uma necrose extensa dos queratinócitos, levando à separação da junção derme-epiderme. Seus principais sintomas são: mácula purpúrica e descolamento da epiderme (sinal de Nikolsky) limitada a menos de 10% da superfície corporal para SSJ e acima de 30% para NET.²

8.1 Breve história da Farmacovigilância

Até o fim do século XIX, não havia padronização ou protocolo no manejo clínico dos medicamentos. A falta de regras uniformes aliada à falta de critérios para a demonstração da segurança resultava em uma histórica confusão entre eficácia clínica e reação adversa, prejudicando a análise de risco/benefício dos tratamentos.³

Estes fatores levaram a dois eventos importantes no século XX que resultaram no fortalecimento da Farmacovigilância: em 1937, o uso inapropriado de dietilenoglicol na fabricação de um elixir com sulfanilamida nos Estados Unidos da América (EUA) levou a uma mudança de postura na fabricação de medicamentos e na aquisição de conhecimentos farmacológicos da comunidade médica, reguladas pela *Food and Drug Administration - FDA*.³ Algumas décadas depois, a tragédia da talidomida gerou uma mobilização mundial, onde a atuação da FDA foi fundamental para que a comercialização do medicamento nos EUA fosse evitada, restringindo o número de casos às gestantes que participaram de estudos clínicos promovidos pela fabricante do medicamento^{3,4}. Dentre as mudanças relevantes a este estudo, é relevante citar: Requisição de aprovação da FDA antes que um produto seja comercializado, segundo a legislação americana; estabelecimento de três fases separadas de testes clínicos para prova da eficácia; uso de rotulagem uniforme a todos os medicamentos, devendo informar, dentre outras coisas: alertas, precauções, efeitos adversos observados e contra-indicações; requisição de

monitoramento e relatório obrigatórios à FDA para relatos recebidos pelo fabricante; e comunicação regular pós-venda à FDA sobre (a prática com o medicamento), incluindo: vendas, todos os relatos espontâneos e análise da literatura médica sobre o produto.³

No âmbito internacional, em 1963, a Organização Mundial da Saúde adotou a Resolução WHA 16.36, externando a necessidade de disseminação rápida de informação sobre eventos adversos a medicamentos, levando a criar em 1968 o *WHO Programme for International Drug Monitoring (WHO PIDM)*^{5, 6}, coordenado atualmente pelo Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC, em inglês), estimulando a criação de centros nacionais de farmacovigilância por todo o mundo. O Brasil é membro pleno do Programa desde 2001. Em 2018, o *WHO PIDM* conta com mais de 130 Estados-membros e vinte associados³.

8.2 Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

No Brasil, foram observados cinco casos de SSJ em estudo realizado com 852 pacientes femininos com lúpus eritematoso sistêmico infantil na região de São Paulo⁶. Quanto a dados mais abrangentes, a estatística da prevalência da SSJ no Brasil é escassa, não permitindo maiores conclusões². Nos Estados Unidos, a incidência variava entre 8,61 a 9,69 casos por milhão de habitantes entre 2009 e 2012.⁷

Mais de cem fármacos têm sido associados à incidência de SSJ; entretanto, a doença também é associada a fatores etiológicos e à susceptibilidade genética.⁹ Estima-se que 25% a 50% dos casos são considerados idiopáticos; todavia, devido à raridade da condição, não há um critério de diagnóstico clínico estabelecido, dificultando estudos retrospectivos.⁹

Por serem síndromes raras, o diagnóstico se torna difícil e de pouco consenso entre a comunidade médica. Em um levantamento sistematizado, concluiu-se que há baixa discordância em afirmar que a SSJ/NET decorrente do uso de medicamento está altamente associada a nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, alopurinol, sulfonamidas anti-infecciosas, anti-inflamatórios não-esteroidais oxicans e sulfassalazina⁹. A avaliação das mucosas é essencial para o diagnóstico diferencial de SSJ, enquanto o Sinal de Nikolsky pode ser diferencial para diagnóstico da NET, desde que seja inferida em

regiões eritematosas da pele.⁹ É essencial que se faça um levantamento do histórico de evoluções médicas e prescrições feitas para avaliação, pois os sintomas surgem entre 4 e 28 dias após o início da administração do medicamento causador ⁹. As mucosas do trato respiratório podem ser afetadas pela síndrome, requerendo tratamento sintomático em unidade de terapia intensiva ou unidade de queimados, quando possível. Ainda não há alternativa para tratamento específico da síndrome além do sintomático.⁹

As características agudas e potencialmente letais da síndrome, aliadas à escassez e à falta de padronização dos dados, evidenciam a necessidade de um levantamento mundial de casos relatados pelas agências reguladoras de saúde através do trabalho de farmacovigilância.

9. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica do boletim *World Health Organisation Pharmaceuticals Newsletter* publicados entre janeiro de 2008 e maio de 2018, buscando os termos em inglês “*Stevens Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis*”, “*Stevens Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis Spectrum*”, “*Stevens-Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis*”, “*Stevens-Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis Spectrum*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis Stevens Johnson Syndrome*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis Stevens Johnson Syndrome Spectrum*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis Stevens-Johnson Syndrome*”, “*Toxic Epidermal Necrolysis Stevens-Johnson Syndrome Spectrum*”, “*Epidermal Necrolyses, Toxic*”, “*Necrolyses, Toxic Epidermal*”, “*Necrolysis, Toxic Epidermal Stevens Johnson Syndrome*”, “*Toxic Epidermal Necrolyses*”, “*SJS*”, “*TEN*” e “*SJS/TEN*” em cada publicação.

Os dados coletados para cada ocorrência foram os seguintes: medicamentos envolvidos no relato, país/agência reguladora, e desfecho adotado pela agência reguladora. Por se tratar de uma revisão bibliográfica, não há necessidade de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas sessenta edições do boletim referido, entre as edições No.

1 de 2008 e a No. 2 de 2018, sendo encontradas cinquenta e uma ocorrências relacionadas à SSJ e NET, dentro dos critérios estabelecidos. Nove notificações se encontravam em outras seções do boletim e foram descartadas, por não tratarem da doença dentro do tema estudado.

As notificações analisadas referenciam ao todo quarenta e cinco medicamentos, descritos em detalhes na Quadro 2. Segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* – ATC, eles podem ser divididos em nove grupos anatômicos principais, com três grupos predominantes. Onze medicamentos citados atuam no sistema nervoso, dez atuam como agentes neoplásicos e imunomoduladores e nove atuam como anti-infecciosos para uso sistêmico. Quando divididos por subgrupo farmacológico (3º nível da classificação ATC), os medicamentos citados são divididos em vinte e quatro subgrupos. Dois deles possuem predominância em relação aos demais: oito são classificados como “antiepiléticos” (N03A), e sete como “outros agentes antineoplásicos” (L01X).

Quadro 2. Medicamentos citados nas notificações de Síndrome de Stevens-Johnson e NET na *WHO Pharmaceutical Newsletter* entre 2008 e 2018, de acordo com o terceiro nível do Sistema de Classificação ATC

1º Nível (Grupo anatômico principal)	3º Nível (Subgrupo farmacológico)	Medicamento	Percentual de ocorrências (n = 51)	
N – Sistema nervoso	N03A – Antiepiléticos	N03AA02 - fenobarbital	1,64%	
		N03AB02 – fenitoína	3,28%	
		N03AB05 – fosfenitoína	1,64%	
		N03AF01 – carbamazepina	8,20%	
		N03AF02 – oxcarbazepina	1,64%	
		N03AF04 – eslicarbazepina	1,64%	
		N03AX09 - lamotrigina	3,28%	
		N03AX15 - pregabalina	1,64%	
		N05B – Ansiolíticos	N05BA09 - clobazam	1,64%
			N06B – Psicoestimulantes, agentes usados para TDAH e nootrópicos	N06BA07 - modafinil
N07B – Drogas usadas em transtornos aditivos	N07BA03 - vareniclina		1,64%	
L – Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	L01X – Outros agentes antineoplásicos	L01XC08 – panitumumabe	1,64%	
		L01XC11 – ipilimumabe	1,64%	

Continua

Quadro 2. Medicamentos citados nas notificações de Síndrome de Stevens-Johnson e NET na *WHO Pharmaceutical Newsletter* entre 2008 e 2018, de acordo com o terceiro nível do Sistema de Classificação ATC

1º Nível (Grupo anatômico principal)	3º Nível (Subgrupo farmacológico)	Medicamento	Percentual de ocorrências (n = 51)
		L01XC13 – pertuzumabe	1,64%
		L01XE03 – erlotinibe	3,28%
		L01XE04 – sunitinibe	1,64%
		L01XE14 – bosutinibe	1,64%
		L01XX41 – eribulina	3,28%
	L01B – Antimetabólitos	L01BC06 – capecitabina	1,64%
	L04A – Imunossupressores	L04AA13 – leflunomida	1,64%
		L04AX04 – lenalidomida	1,64%
J – Anti-infecciosos para uso sistêmico	J01C – Penicilinas, antibacterianos beta-lactâmicos	J01CA04 – amoxicilina	1,64%
	J01D – Outros antibacterianos beta-lactâmicos	J01DD04 – ceftriaxona	1,64%
		J01DH – carbapenêmicos (todos)	1,64%
	J01F – Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	J01FA09 – claritromicina	1,64%
		J01FA10 – azitromicina	1,64%
	J01M – Antibacterianos quinolonas	J01MA12 – levofloxacina	1,64%
	J02A – Antimicóticos para uso sistêmico	J02AX04 – caspofungina	1,64%
	J05A – Agentes antivirais diretos	J05AG04 – etravirina	3,28%
	J05AP02 – telaprevir	1,64%	
M – Sistema músculo-esquelético	M01A – Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos, não-esteróides	M01AB05 – diclofenaco	1,64%
		M01AE01 – ibuprofeno	1,64%
	M03B – Relaxantes musculares, agentes de ação central	M03BX07 – tetrazepam	1,64%
	M04A – Preparações antigotosas	M04AA01 – alopurinol	1,64%
		M04AA03 – febuxostato	3,28%
	M05B – Drogas para tratamento de doenças nos ossos	M05BX03 – ranelato de estrôncio	3,28%
B – Sangue e órgãos formadores do sangue	B02B – Outros hemostáticos sistêmicos	B02BX05 - Eltrombopague	1,64%
	B03X – Outras preparações antianêmicas	B03XA – Outras preparações antianêmicas (todos)	3,28%
R – Sistema Respiratório	R05C – Expectorantes, exceto combinações com supressores da tosse	R05CB02 – bromexina	1,64%
		R05CB06 – ambroxol	1,64%

Continua

Quadro 2. Medicamentos citados nas notificações de Síndrome de Stevens-Johnson e NET na *WHO Pharmaceutical Newsletter* entre 2008 e 2018, de acordo com o terceiro nível do Sistema de Classificação ATC

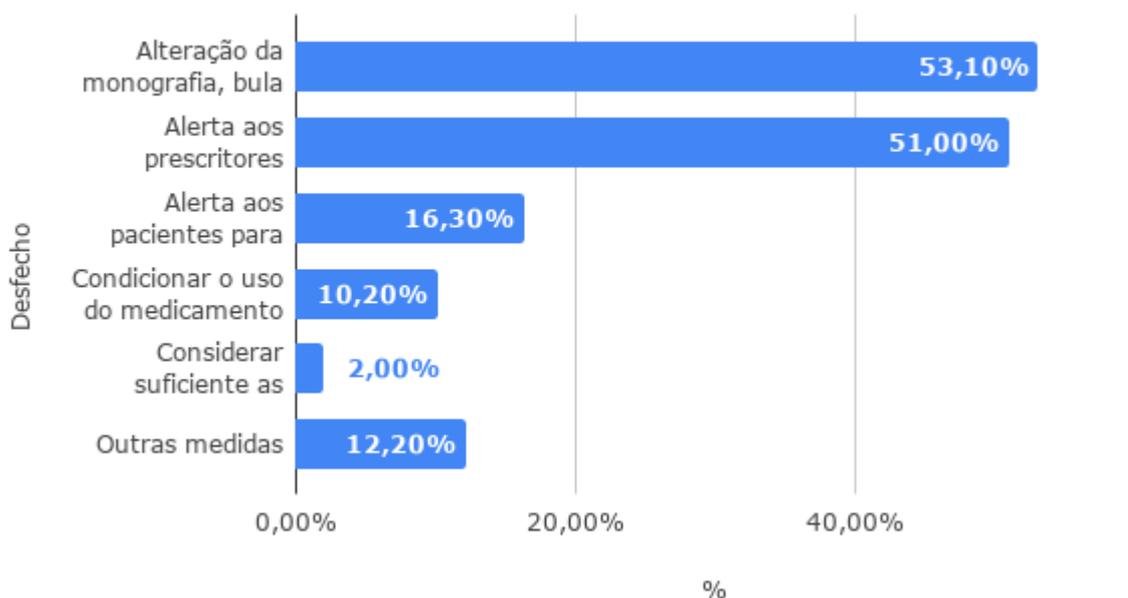
1º Nível (Grupo anatômico principal)	3º Nível (Subgrupo farmacológico)	Medicamento	Percentual de ocorrências (n = 51)
	R06A – Anti-histamínicos para uso sistêmico	R06AD02 – prometazina	1,64%
A – Trato Alimentar e Metabolismo	A07E – Agentes Anti-inflamatórios Intestinais	A07E01 – Sulfassalazina	1,64%
C – Sistema Cardiovascular	C03B – Diuréticos de teto baixo, exceto tiazídicos	C03BA11 – indapamida	1,64%
D – Dermatológicos	D10B – Preparações anti-acne para uso sistêmico	D10BA01 – isotretinoína	1,64%

Fonte: autoria própria.

Os desfechos mais comuns adotados pelas agências reguladoras foram: vinte e seis ocorrências (53,1% dos casos) concluíram em alterar da monografia, bula ou medicamento e vinte e cinco resultaram em alertar aos prescritores quanto ao protocolo clínico adotado para o medicamento, conforme a Tabela 1. Dentre as medidas adotadas com menor frequência, é importante destacar que cinco ocorrências resultaram em condicionar o uso do medicamento a testes de genotipagem.

Tabela 1. Desfecho adotados pelas agências reguladoras pesquisadas

Medidas regulatórias adotadas (n= 51)



Fonte: autoria própria.

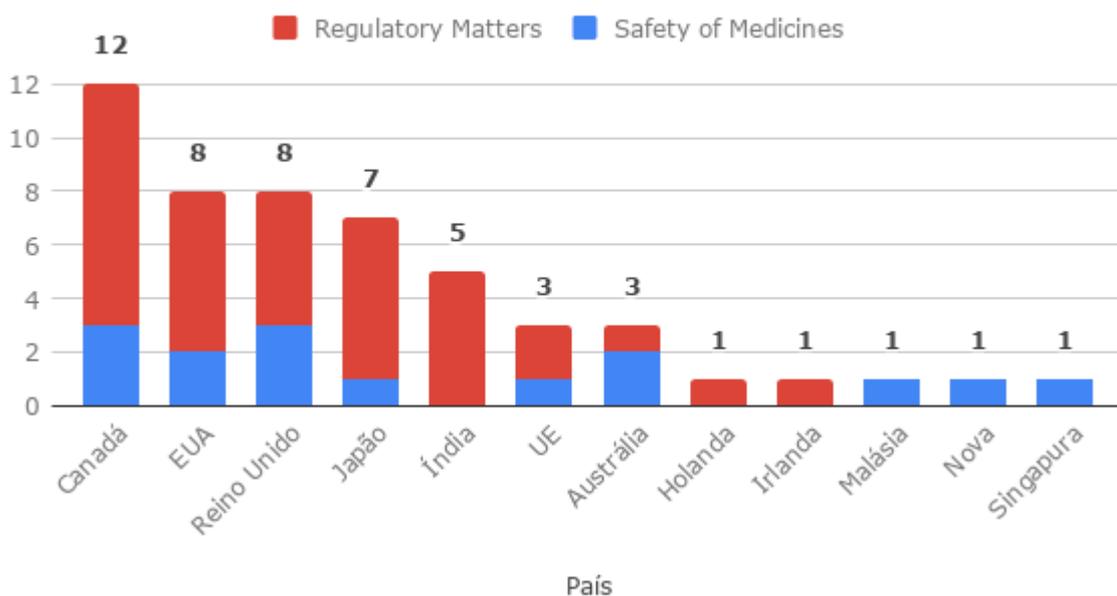
Não é possível afirmar o número de casos ocorridos no período analisado,

uma vez que maior parte das notificações relata a ocorrência da reação adversa de forma qualitativa. Entre as notificações sobre medidas regulatórias, 61,8% não mencionam a quantidade de casos da SSJ ($n = 34$); nas notificações relativas à segurança de medicamentos, esta porcentagem é de 66,7% ($n = 15$). Em 12,2% das ocorrências estudadas, há relato de iniciativa das notificações por parte do fabricante do medicamento. 8,2% das notificações foram geradas a partir de estudos das próprias agências reguladoras.

A análise realizada revela que o trabalho de farmacovigilância é efetivo dentre os países com maior envolvimento com a incidência relacionada à talidomida: Estados Unidos, Canadá e Reino Unido (Tabela 2). O desenvolvimento inicial e a atuação constante das agências reguladoras contribuem diretamente na quantidade de ocorrências observadas. A relação entre indústria farmacêutica e agências tem se mostrado de grande importância para o desenvolvimento de um trabalho efetivo de farmacovigilância, ressaltando a relevância das pesquisas clínicas pós-comercialização dos medicamentos.

Tabela 2. Número de notificações de Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica na *WHO Pharmaceutical Newsletter* por país entre 2008 e 2018 ($n = 51$).

Número de publicações por país



Fonte: autoria própria.

A dificuldade de diagnóstico e conduta clínica da SSJ e NET interfere

diretamente na quantidade de casos analisados e na adoção de um protocolo específico. Felizmente, o trabalho desenvolvido por Maverakis *et al.* em 2017⁷ possibilita a comparação dos casos com um padrão estabelecido, favorecendo estudos futuros que permitam maior qualidade nos dados analisados relativos à doença.

11. CONCLUSÃO

A farmacovigilância ainda é uma nova área de estudo no Brasil, o que pode justificar a falta de literatura especializada produzida no país sobre o assunto. Preliminarmente, os estudos genéticos podem representar um salto de qualidade relevante, para que o Sistema Único de Saúde aplique o princípio da integralidade à população de descendência asiática.

Algumas dificuldades precisam ser superadas, principalmente no que se refere a estimular a notificação de reações adversas a medicamentos. Ações que visem mais ensaios clínicos pós-venda e comunicação entre a indústria farmacêutica e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária podem contribuir para o desenvolvimento da área no país.

12. REFERÊNCIAS

1. Duong, T. A., Valeyrie-Allanore, L., Wolkenstein, P., & Chosidow, O. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*.
2. Wong, A., Malvestiti, A. A., & Hafner, M. D. F. S. (2016). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(5), 468-473.
3. Jones, J. K., & Kingery, E. (2014). History of pharmacovigilance. *Mann's pharmacovigilance*, 11-24.
4. Moro, A., & Invernizzi, N. (2017). A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 24(3).
5. WHO (org.). The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products. Londres: World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre; 2002.
6. World Health Organization. (2002). WHO Pharmaceuticals Newsletter: 2002, No. 1. *WHO pharmaceuticals newsletter*, (1), 1.
7. Sakamoto, A. P., Silva, C. A., Saad-Magalhães, C., Alencar, A. N., Pereira, R. M. R., Kozu, K., ... & Terreri, M. T. (2017). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a multicenter study. *Acta reumatologica portuguesa*, (3)
8. Lerch, M., Mainetti, C., Beretta-Piccoli, B. T., & Harr, T. (2018). Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(1), 147-176.
9. Maverakis, E., Wang, E. A., Shinkai, K., Mahasirimongkol, S., Margolis, D. J., Avigan, M., ... & Shear, N. H. (2017). Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis standard reporting and evaluation guidelines: results of a National Institutes of Health working group. *JAMA dermatology*, 153(6), 587-592.

ANEXO 1 - NORMAS DE FORMATAÇÃO – CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA (CSP)

PASSO-A-PASSO

1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo *e-mail*: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

2.1 – A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s)

instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*) ou ODT (*Open Document Text*) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* “Submeter nova versão”.

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e

encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração.

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (*Math*, *Equation*, *Mathtype* ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*) ou ODT (*Open Document Text*). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*) ou ODT (*Open Document Text*). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (*Windows MetaFile*), EPS (*Encapsuled PostScript*) ou SVG (*Scalable Vectorial Graphics*). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (*Microsoft Excel*), ODS (*Open Document*

Spreadsheet), WMF (*Windows MetaFile*), EPS (*Encapsuled PostScript*) ou SVG (*Scalable Vectorial Graphics*).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (*Tagged Image File Format*) ou BMP (*Bitmap*). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (*Microsoft Word*), RTF (*Rich Text Format*), ODT (*Open Document Text*), WMF (*Windows MetaFile*), EPS (*Encapsuled PostScript*) ou SVG (*Scalable Vectorial Graphics*).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras.

INSTRUÇÃO PARA AUTORES

Cadernos de Saúde Pública (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da Saúde Coletiva/Saúde Pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista é publicada por meio eletrônico. CSP utiliza o modelo de publicação continuada, publicando fascículos mensais. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTESE SEÇÕES:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua

publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critérios das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o PROSPERO. O Editorial 32(9) discute sobre as revisões sistemáticas.

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações).

1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras).

1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo).

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados com base em orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do *Workshop ICTPR*.

3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- *Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)*
- *Clinical Trials*
- *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)*
- *Netherlands Trial Register (NTR)*

- *UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)*
- *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

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 E ORCID

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 ICMJE, 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; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

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 coautores.

8. REFERÊNCIAS

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. 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. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – 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).

8.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: *EndNote*), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. NOMENCLATURA

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo

seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

10.4 – CSP é filiado ao COPE (*Committee on Publication Ethics*) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o Editorial 34(1).