

Caso 3/19: “O 18º espaço porta”

Diurllhane Mainara Klock¹, Filipe Gonçalves Ronzani¹, Johnaltan Ivon Neves¹, Margrit Elis Müller¹, Maria Beatriz Cacesse Shiozawa², Ana Paula Beltrame Farina Pasinato³, Leonardo de Lucca Schiavon⁴, Janaína Luz Narciso Schiavon⁴

- 1- Estudante do curso de graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.
- 2- Médica patologista, professora aposentada do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.
- 3- Médica patologista, Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC/EBSERH)
- 4- Médico(a) gastroenterologista, professor(a) do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Reitor João David Ferreira Lima, Florianópolis, Brasil.

RESUMO

Caso relatado na Reunião de Discussão de Casos Clínicos do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, iniciada pelos Profs. Jorge Dias de Matos, Marisa Helena César Coral e Rosemeri Maurici da Silva, em julho de 2017. No dia 12 de agosto de 2019, no bloco do curso de medicina, realizou-se a apresentação e discussão do caso cujo registro é apresentado a seguir: um paciente masculino de 25 anos é encaminhado ao serviço de gastroenterologia com esplenomegalia e hipertensão portal. Qual é o diagnóstico?

DOI: <https://doi.org/10.32963/bcmufsc.v5i5.3824>

Indexadores: Esplenomegalia; Diagnóstico diferencial; Doença celíaca; Hipertensão portal
Submetido em 31/10/19; aceito para publicação em 14/11/19

Autor para correspondência: Janaína Luz Narciso Schiavon. E-mail: janaina.narciso@uol.com.br

Janaina Schiavon (gastroenterologia): Boa noite. Um homem de 25 anos, estudante universitário, solteiro, natural e procedente da Grande Florianópolis, procurou atendimento por dor à esquerda em unidade de saúde. Em algum momento, uma ultra-sonografia de abdome foi realizada, e após este exame complementar que evidenciou esplenomegalia e dilatação do calibre das veias do sistema porta, foi encaminhado para avaliação do especialista em gastroenterologia. Negava doenças atuais conhecidas ou uso de medicamentos diários, mas estava repondo uma hipovitaminose com vitamina D 1.000 unidades internacionais por dia. Como antecedentes, relatava: anemia perinatal; três episódios de paralisia facial na infância; apendicectomia aos 12 anos de idade.

Durante a anamnese, foi possível observar que apresentava movimentos faciais involuntários: piscava o

olho e repuxava a boca para lateral repetitivamente. No exame físico, ainda foram observados: pressão arterial 120x80 mmHg, frequência cardíaca de 80 batimentos por minuto; Índice de massa corporal 27; exame cardiopulmonar sem alterações significativas; abdome plano e indolor. O fígado estava a 2 centímetros do rebordo costal, com consistência normal. O espaço de Traube estava ocupado e à manobra de Schuster o baço era palpável a 4 cm do rebordo costal esquerdo, caracterizando a esplenomegalia.

Jorge Dias (nefrologia): A descrição de fígado a 2 centímetros do rebordo costal direito, indica fígado aumentado ou não?

Janaina Schiavon (gastroenterologia): Não, não é aumentado, pois é na inspiração profunda. Quando o paciente expira o fígado volta para o rebordo.

No diagnóstico diferencial, tendo já passado por avaliação com clínico geral, penso que não deve se tratar de doença hematológica. A principal causa de esplenomegalia na gastroenterologia é a hipertensão portal, e havia sinais dela à ultra-sonografia.

A hipertensão portal pode ser pura ou associada a cirrose hepática, logo é importante investigar estigmas de cirrose cuidadosamente. Procura-se eritema palmar, hipertrofia de parótidas, telangiectasias. O paciente não apresentava nenhum desses sinais, mas talvez possa ser cirrótico. Que doenças podem levar à cirrose hepática em um paciente ainda jovem?

Plateia: Hepatite viral.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): As hepatites virais precisam de um tempo para evoluir com cirrose. A faixa etária de cirrose por hepatite crônica viral crônica costuma ser acima de 40 anos. Mesmo assim pediremos as sorologias de hepatites B e C; embora raro, não se pode descartar completamente a possibilidade ainda.

Plateia: Colangite biliar primária?

Janaina Schiavon (gastroenterologia): A colangite biliar primária poderia ocorrer em pacientes jovens. É uma doença autoimune das vias biliares intra-hepáticas com predomínio de colestase. O diagnóstico dessa doença é feito quando a fosfatase alcalina está duas vezes maior que o valor de referência somado ao anticorpo anti-mitocôndria positivo ou a fosfatase alcalina duas vezes maior que o valor de referência somado a colangite na biópsia hepática.

Plateia: Poderia ser esteatose hepática?

Janaina Schiavon (gastroenterologia): Na doença hepática gordurosa não alcoólica a principal causa é a síndrome metabólica, mas demora anos para ela causar uma cirrose. Na história natural da síndrome metabólica o paciente se torna obeso, desenvolvendo hipertensão, depois dislipidemia, mais tardiamente pode desenvolver diabetes tipo 2, e então é que vai ocorrer esteatohepatite ou esteatose. Portanto, costuma ser em paciente com mais idade. Porém realmente é uma das causas mais comuns de doença hepática e por isso neste paciente avaliaremos o perfil lipídico e glicemia.

O consumo de álcool é outra causa que deve ser aventada, mas também é necessário um tempo para desenvolver. Em homens, estima-se que é necessário o

consumo 60 g de álcool diários por cerca de dez anos para se levar à cirrose.

Jorge Dias (nefrologia): Ele pode ter trombose de veia porta.

Janaina Schiavon (gastroenterologista): Isso, devemos pensar nas causas vasculares: trombose de veia porta seria uma possibilidade. Ou uma trombose da drenagem venosa do fígado, chamada Síndrome de Budd-Chiari, mas esta seria associada a hepatomegalia porque obstrui a saída venosa do fígado.

Revisando as causas mais comuns de hepatopatias: vírus, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença hepática alcoólica, e ainda, os medicamentos que ele nega ter usado. Insistimos bastante na anamnese, ele disse que tomava anti-inflamatórios eventualmente, mas uma vez a cada 4 meses, nada que fosse um hábito significativo.

Então, que exames laboratoriais vocês pediriam para avaliar o caso? Qual o primeiro sinal laboratorial de cirrose hepática?

Plateia: Trombocitopenia?

Janaina Schiavon (gastroenterologia): Sim, a plaquetopenia (trombocitopenia) é o primeiro sinal de cirrose, porque o fígado cirrótico causa um desvio do fluxo do sangue da veia porta para o baço e este fica aumentado, recebendo mais células. Como o baço é responsável pelo turnover celular do sangue, ele começa a destruir de forma aumentada as três séries sanguíneas – mas a plaquetopenia aparece primeiro, pois as plaquetas têm a vida mais curta. Então, para ver a contagem de plaquetas, qual exame?

Plateia: Hemograma.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): E para verificar se há lesão hepatocelular? Qual exame complementar?

Plateia: AST e ALT.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): E para verificar se há lesão de via biliar? Pensando em colangite biliar primária, uma das possíveis causas citadas para o caso: fosfatase alcalina e Gama-GT. Já para avaliar a função do fígado, dosamos as proteínas albumina, protrombina e outros.

Vejamos os resultados dos exames trazidos pelo paciente à primeira consulta. Um hemograma com

contagem normal de plaquetas. AST de 56 U/l e ALT de 120 U/l. Fosfatase alcalina e Gama GT ele não tinha realizado ainda. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicemia eram normais. Creatinina 1,28 mg/dl.

Ele trazia a ultra-sonografia de abdome revelando esteatose hepática com aumento do calibre do sistema porta e esplenomegalia. Portanto, o paciente tinha um baço aumentado, mas o tamanho do fígado era normal, ele só estava infiltrado.

Vendo esses resultados, reconhecemos a presença de esteatose hepática. Vamos continuar a investigação para avançar sobre a causa da esteatose. Ele não tem fatores de risco característicos da síndrome metabólica, exceto pelo sobrepeso. Quais outras doenças cursam com esteatose hepática? Doença hepática alcoólica, vírus da hepatite C, hepatite autoimune, as doenças de depósito como a doença de Wilson e a hemocromatose. E também devemos pensar em doença celíaca.

Então realizamos nova avaliação laboratorial. A albumina era de 4,5 g/dl, então a função hepática está ótima. AST e ALT persistiram alteradas e fosfatase alcalina e Gama GT estavam normais. Logo, as doenças colestáticas não estão mais no diagnóstico diferencial. Para as doenças de depósito, o rastreamento é feito com a dosagem da proteína que carrega o cobre, a ceruloplasmina, que estava normal (falando contra a doença de Wilson) e da ferritina sérica, que estava normal (afastando a hemocromatose). As sorologias para vírus B, C e HIV vieram negativas. No caso deste paciente, que apresentava alguns movimentos anormais, a dosagem de cobre na urina de 24 horas e uma consulta ao neurologista também foram realizados, a fim de realmente afastar o diagnóstico de doença de Wilson (que pode cursar com distúrbios do movimento).

Em resumo, não existe evidência clínica, laboratorial ou de imagem que o paciente seja cirrótico, mas ele tem uma esplenomegalia, com lesão hepatocelular e esteatose hepática. Descartadas as doenças de depósito mais frequentes, hepatites virais crônicas comuns, doença hepática alcoólica e síndrome metabólica.

Ainda precisamos também avaliar melhor a circulação venosa portal. Então solicitamos uma angiotomografia de abdome, que também vai descrever o fígado e o baço com maior sensibilidade. Os resultados evidenciaram fígado com textura heterogênea, ausência de trombose no sistema porta; a veia porta medindo 1,5 cm (normal até 1,2 cm), o que indica hipertensão portal; as veias hepáticas, que ficam acima do fígado, pérvias e com

calibre normal, sem circulação colateral, varizes gástricas ou esofágicas. O braço com tamanho aumentado. Então, confirma-se a hipertensão portal com esplenomegalia e descarta-se trombose no sistema porta.

Pedimos os anticorpos para doença celíaca, por causa de nossa experiência pessoal com casos deste tipo, e realmente vieram positivos: anti-transglutaminase positivo e anti-endomísio positivo. A doença celíaca é uma doença autoimune sistêmica e sempre deve ser lembrada no diagnóstico diferencial em várias especialidades médicas. Os anticorpos para doença celíaca foram solicitados como etapa inicial na investigação, mas é necessário demonstrar lesão intestinal através da biópsia para confirmar o diagnóstico.

Foi então realizada endoscopia digestiva alta, com os seguintes achados: esofagite erosiva grau A indicativa de doença do refluxo; gastrite enantematosa antral, que não tem correlação com a clínica, e é então considerada normal; e duodeno serrilhado que significa uma área normal e outra com atrofia, que não é patognomônica, mas pode sugerir a doença celíaca. Agora a Dra. Maria Beatriz vai apresentar a patologia das biópsias realizadas.

Maria Beatriz Shiozawa (patologia): Vemos na biópsia duodenal do paciente uma inversão completa em relação ao padrão normal (relação de vilos-cripta de 4 a 5 para 1 - tamanho da vilosidade em relação à cripta). Vemos no nosso caso que a mucosa está quase completamente ocupada pela cripta e a vilosidade desapareceu, e isso é o que chamamos de aplainamento da mucosa. O patologista dirá que várias situações podem levar a esse padrão de atrofia da mucosa. Mas a primeira opção a ser pensada, em um paciente predisposto geneticamente que ingere glúten, é a doença celíaca.

Nesta doença um componente do glúten, a gliadina, penetra a mucosa e o paciente geneticamente predisposto (via HLA DQ2 e DQ8) apresentará os antígenos a linfócitos, desencadeando resposta imunológica com produção de anticorpos e liberação de mediadores inflamatórios. Então começa a acontecer uma agressão à mucosa duodenal desencadeada pela gliadina. Com a destruição da mucosa e diminuição das vilosidades, a cripta começa a sofrer hiperplasia em tentativa insuficiente de reparo, e o resultado é a atrofia da mucosa. Vemos na imagem que há um infiltrado inflamatório importante, e este é outro elemento

fundamental para o diagnóstico. O epitélio normal do duodeno teria esparsos linfócitos entre os enterócitos, enquanto na biópsia deste paciente há numerosos linfócitos (Figura 1a)

Nesse caso, o patologista dá como conclusão um diagnóstico descritivo: mucosa com alterações inflamatórias acentuadas, com atrofia vilositária e linfocitose intraepitelial. Os patologistas inclusive contam os linfócitos dentro do epitélio com base em uma proporção padrão de linfócito por enterócito (até 20% está dentro da normalidade; e na biópsia do paciente temos o dobro disso). Abaixo da descrição, o patologista acrescenta uma nota: a histologia é compatível com a doença celíaca, na dependência da correlação clínica-laboratorial. A patologia não é soberana nesses casos e não dará o diagnóstico definitivo, pois a inflamação no duodeno que vemos é inespecífica e dependerá da correlação clínica.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): O caso é típico de doença celíaca pelo laboratório e pela biópsia, porém a clínica aqui não é a mais comum que esperamos na doença celíaca (que seria diarreia, dor abdominal, dispepsia, quadro disabsortivo, anemia crônica). No entanto, em 2001, um estudo observou que muitos pacientes com doença celíaca tinham elevação de aminotransferases com alterações inflamatórias mínimas na biópsia hepática (quadro chamado por alguns de hepatite celíaca, porém há controvérsias sobre o termo). A hipertensão portal idiopática associada a doença celíaca também é descrita. Isso explicaria o caso de nosso paciente.

Lee I Ching (patologia): Tenho um comentário em relação ao baço. Geralmente o paciente celíaco não tem esplenomegalia, e um ponto a lembrar é que as doenças autoimunes, de maneira geral, têm associação com linfoma e esse deve ser um diagnóstico diferencial neste caso.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): De fato o baço pequeno é o mais esperado em doentes celíacos. Mas o nosso paciente realmente tem hipertensão portal, foi visto sua veia porta aumentada na ultra-sonografia, e isso justificaria o aumento de tamanho do órgão. Em princípio, então, apostamos no diagnóstico de hipertensão portal e esteatose associadas à doença

celíaca e prescrevemos a dieta sem glúten com observação atenta da evolução do caso a longo prazo.

Após seis meses de dieta e grande adesão por parte do paciente, as dosagens de aminotransferases foram realizadas e apresentaram redução (mas não completa normalização); os autoanticorpos foram negativados. Os movimentos anormais da face haviam desaparecido. Nova ultra-sonografia com doppler de controle mostrava redução parcial da esplenomegalia e do calibre da veia porta (mas não completa normalização) e ainda sinais de hepatopatia difusa. Nesse momento devemos lembrar que a doença celíaca também pode ser associada à hepatite autoimune bem definida. E no caso deste paciente, chamo a atenção para o fato de que ele apresentou autoanticorpos para hepatite autoimune tipo 1 positivos, em baixo título (um título mínimo para diagnóstico é 1/40 e o paciente tinha 1/40, além de FAN positivo 1/80 com padrão pontilhado fino). Ou seja, ele poderia ter uma hepatite autoimune de fato, associada à sua doença celíaca.

Assim, por não ter tido melhora completa com a dieta sem glúten, a hepatite autoimune voltou a ser uma possibilidade a ser considerada e optamos por realizar uma biópsia hepática.

Maria Beatriz Shiozawa (patologia): Podemos ver em pequeno aumento que a biópsia foi adequada, pois contém 18 espaços porta, e podemos ver que não há cirrose. A primeira avaliação que fazemos é arquitetural, localizamos o espaço porta e a veia centro lobular, uma imagem que se repete ao longo do fragmento, ou seja, mantém uma arquitetura lobular preservada. O que chama a atenção são os espaços claros que correspondem a gordura infiltrando o fígado e indicam a esteatose. Ainda percebemos na imagem que existe uma concentração menor em torno da região portal e periportal e uma concentração maior em torno na veia centro lobular. Nesse aumento, ainda não percebemos nada de fibrose, logo, na escala de gradação arquitetural atribuímos o valor "zero". Na coloração de tricrômio de Masson, que coraria em azul o que é tecido conjuntivo (fibrose), vemos um azul bem tênue que apenas aponta o tecido conjuntivo de sustentação do espaço porta. Então em termos arquiteturais tudo está bem preservado (Figura 1b).

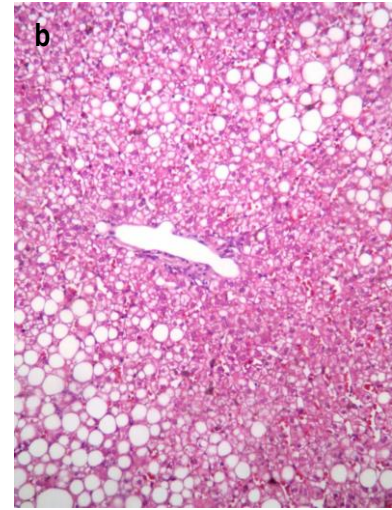
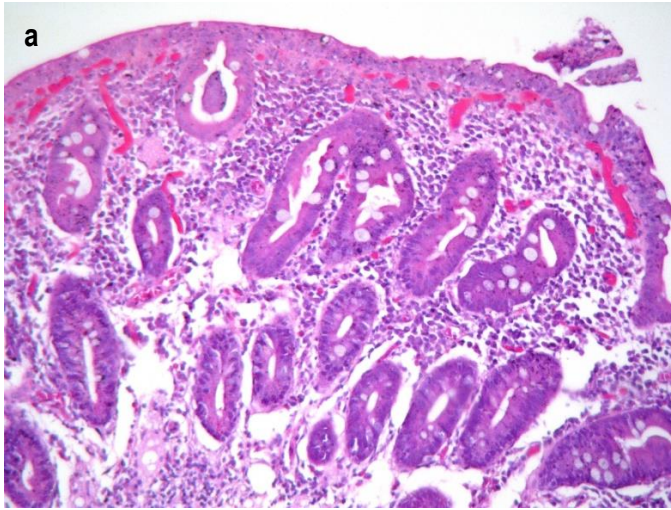


Figura 1. a) *Biópsia duodenal com atrofia vilositária e linfocitose intraepitelial.* b) *Biópsia hepática com esteatose*

Nos espaços porta em maior aumento percebemos raros linfócitos, ducto preservado e o ramo da veia. E a camada de células na interface entre espaço porta e parênquima, que é fundamental na diferenciação de hepatite crônica, está aqui completamente limpa. Então na maior parte da biópsia, vimos arquitetura preservada, espaço porta sem alterações e vacúolos de gordura, indicando apenas esteatose importante sem outros indícios de doença crônica. Então, tudo foi interpretado como esteatose com predominância na região centro e mediolobular com grau de fibrose muito discreto centro lobular com vacúolos de células inflamatórias dentro do parênquima: a conclusão da biópsia foi esteatohepatite.

Esse padrão aconteceu quase em toda extensão da biópsia, porém dentre os dezoito espaços porta avaliados, havia um que apresentava infiltrado inflamatório exuberante. Isso destoa completamente do resto da biópsia. É um infiltrado inflamatório denso de mononucleares, com predomínio de linfócitos e quase nada de plasmócitos (sempre citados pois o plasmócito é um marcador de hepatite autoimune). Pode ser hepatite autoimune, mas não é o que se pensa em primeiro lugar, observado este infiltrado atípico e muito localizado. Na hepatite autoimune aparecem muitas lesões em torno do espaço porta. É preciso ser muito cauteloso em relação a essa biópsia, o que deve ser feito é um diagnóstico descritivo com uma nota dizendo não ser sugestivo de hepatite autoimune, mas também não sendo descartada essa possibilidade.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): A hepatite autoimune pode ter essa apresentação de esteatohepatite, mas com presença mais maciça de células inflamatórias, principalmente plasmócitos. Não sabemos ainda com toda certeza o diagnóstico que este

paciente tem, mas estamos cobrindo as possibilidades. Se ainda pode ser hepatite autoimune, ele não tem um quadro grave e muito menos fibrose avançada. O tratamento de hepatite autoimune seria imunossupressão com prednisona e azatioprina - mas o paciente não tem infiltrado inflamatório importante, não tem aminotransferases duas vezes mais elevadas que a referência, não caracterizando hepatite claramente ativa que indique a necessidade atual de tratamento. Com isso temos tempo para não iniciar tratamento medicamentoso para esse ainda possível diagnóstico, e sim insistir na dieta sem glúten, controlar o peso do paciente e observar se com isso há melhora gradual do perfil hepático, que é o que ocorrerá se o diagnóstico for de doença celíaca apenas. No momento nosso tratamento está sem medicamento e apenas com a dieta. Nossa intenção é seguir acompanhando a evolução, inclusive repetindo a biópsia se persistir essa discreta elevação de transaminases.

Esther Dantas (gastroenterologia): Eu não faria diferente e esperaria também. Os próprios marcadores de autoimunidade hepática podem desaparecer também na hepatite autoimune quando ela está bem controlada, isso poderá ser acompanhado na evolução do caso.

Lee I Ching (patologia): Lembrando da associação de linfomas com doenças autoimunes, eu tentaria classificar se há alguma população de linfócitos que está predominando nesta biópsia. Também há a possibilidade de biopsiar a medula óssea.

Fabício Neves (reumatologia): Interessante recordar a semiologia, para nossos alunos da graduação. A queixa principal deste paciente que o levou à unidade de saúde era uma dorsalgia, ou lombalgia, à esquerda.

Muitos pacientes com dorsalgia/lombalgia são manejados cronicamente apenas com esse diagnóstico sindrômico (e devem ser mesmo), mas o importante é ter o diagnóstico preciso, para saber se o paciente de fato é dos 90% dos casos que tem condições benignas e crônicas da coluna manejáveis na atenção primária ou se é dos 10% que tem uma doença específica causando a lombalgia, que exigem tratamento específico. Este paciente certamente devia ter na sua semiologia alguma característica que dizia que esta lombalgia não era comum, mecânica, que merecia uma investigação adicional.

Também queria comentar da minha intuição do caso. Eu acho que este paciente deve melhorar com a conduta conservadora. Talvez alguns lembrem da nossa última reunião, em que a reumatologia trouxe o caso de um paciente que tinha uma doença parecida com uma granulomatose com poliangeíte, inclusive com ANCA positivo, mas que era induzida pelo uso da cocaína. Hoje temos também um paciente que tem uma doença que lembra uma doença autoimune clássica - hepatite autoimune - mas ela está diferente: a biópsia não é muito compatível, as alterações são brandas e desorganizadas, os autoanticorpos em baixo título, e ele tem uma condição que é desencadeada por um agente externo do ambiente (no caso, a doença celíaca com o glúten desencadeando um processo imunológico). Eu acho que esse paciente tem a sua “pseudo” hepatite autoimune secundária a doença celíaca e, ficando sem glúten na dieta, ele vai melhorar gradualmente dessa “pseudo”hepatite autoimune - mas só a evolução do caso pode confirmar essa ideia.

Referências

1. Sood A, Khurana MS, Mahajan R, et al. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 446–50.
2. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1731-1743
3. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46:1650-8.
4. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet* 1977; 310: 270–2.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): Esperamos que sim.

Marcelino Vieira (clínica médica): Se fosse intitular esse caso eu colocaria: “O caso do 18° espaço porta”. É esse 18° espaço que não está permitindo ainda a definição do diagnóstico final.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): E na patologia o diagnóstico da doença é geralmente dado pela máxima alteração encontrada.

Marcelino Vieira (clínica médica): Então concordo que ainda se deve considerar um linfoma T.

Lee I Ching (patologia): Mas mesmo nessa possibilidade, pensando que o linfoma T no celíaco é causado por um estímulo contínuo, se foi cortado o estímulo do glúten em uma fase inicial, o infiltrado T pode diminuir ou desaparecer.

Janaina Schiavon (gastroenterologia): A dificuldade maior do caso vai ser a humanidade desse jovem, ele se manter estável na dieta nos próximos 50 anos de vida e realmente não comer glúten, porque nessa humanidade, vocês sabem, todo mundo quer ser virtuoso mas é cheio de falhas e quedas, e da mesma forma ele se esforça em manter o tratamento ele é humano, e em algum momento eu acredito (mas espero estar errada), que ele volte a ingerir glúten e teremos novamente alguma exacerbação de autoimunidade a ser investigada novamente.

Sobre o “Boletim do Curso de Medicina da UFSC”

Submissões para publicação:

Preferencialmente online através do sistema Open Journals System. Acesso em: <http://ojs.sites.ufsc.br/index.php/medicina> (crie seu login e senha para acesso à revista através da página de cadastro, clicando em “Sobre” e em “Submissões”), ou por e-mail direto ao editor, com os arquivos em anexo.

Diretrizes para Autores

Trabalhos enviados para publicação devem ser montados em arquivo .doc ou .docx, em língua portuguesa, com a seguinte estrutura:

Página de rosto: indicando a sessão em que pretende publicar o trabalho (veja detalhes das sessões em "Políticas de Sessão"), título, identificação dos autores em ordem de citação (nome completo, setor de trabalho, titulação e email de contato), endereço para correspondência do autor responsável pelos contatos.

A declaração de conflitos de interesse dos autores deve aparecer na folha de rosto e será publicada junto ao trabalho. Incluir fontes de apoio financeiro ao trabalho e citar se os autores possuem vinculação a empresas/coletivos/partidos que tenham interesse na divulgação das informações do trabalho.

Deve ser anexado um documento .pdf contendo o seguinte texto: "Declaração de concordância - os autores abaixo assinados declaram que concordam com a publicação do trabalho intitulado (escrever o título do trabalho) em "Boletim do Curso de Medicina da UFSC" e que aceitam as normas de publicação neste periódico. Os autores declaram os seguintes conflitos de interesse: (declarar ligação a empresas/coletivos/partidos/movimentos com interesse na divulgação das informações do trabalho). Cidade, data - Nome completo, e-mail e assinatura de todos os autores"

Segunda página (esta, em português e em inglês): Resumo com até 250 palavras (estruturado da mesma forma que o artigo), seguido de três a seis palavras-chave, separadas por ponto-e-vírgula, para indexação (baseadas no DECs - descritores em ciências da saúde)

Em seguida, o artigo (com o máximo de 3000 palavras). Se **artigo original**, estruturado em seções (Introdução, Objetivos, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Artigos de **revisão** podem ter estrutura Introdução, Método, Revisão e Conclusões. As seções "**artigos**", "**o que o residente lê**" e "**cartas**" tem estrutura livre e não exigem resumo. Na seção "infográfico", aceita-se o trabalho na forma de ilustração, que deve conter todas as informações relevantes, incluindo nomes dos autores e referências.

Trabalhos envolvendo pesquisa com seres humanos ou animais devem mencionar a aprovação no respectivo Comitê de Ética em Pesquisa. Ensaios clínicos devem mencionar o registro em órgão competente.

O artigo deve ser escrito em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaço simples. As referências devem seguir a norma de Vancouver, conforme divulgadas nas orientações para o Trabalho de Conclusão de Curso da Medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>) e nas orientações de normatização de trabalhos acadêmicos da Biblioteca Universitária (<http://portal.bu.ufsc.br/normalizacao/>), sendo numeradas ao longo do texto em algarismos arábicos sobrescritos.

Figuras e tabelas devem seguir as mesmas normas do TCC da medicina (<http://www.medicina.ufsc.br/files/2011/11/NORMAS-TCC-MEDUFSC-2011.pdf>). Tabelas podem ser incorporadas no mesmo arquivo do texto; figuras podem ser incorporadas no texto, mas também devem ser encaminhadas como "arquivo suplementar".