

Influência das Estatinas na Redução do Risco de Câncer: Uma Revisão

Perla Dorneles¹, Andréia Buffon^{2*}

¹Acadêmico da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

^{2*}Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

*Autor correspondente: Andréia Buffon

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Avenida Ipiranga, 2752 – 3º andar, Bairro Santana, Porto Alegre – RS - Brasil

CEP: 90610 -000

Phone: (51) 33085276

Fax: (51) 3308-5437

Abstract

A growing number of studies have been pointing out a possible reduction of neoplasm risk associated to statins use. This medication class has been related to apoptosis induction and cell proliferation inhibition of a variety of tumors. Due to that, this review aimed to inspect different meta-analysis studies conducted with cancer development and statins therapy. The PUBMED MEDLINE data base was used to search for published papers from 2006 until October 2010. Eight meta-analysis studies were inspected and were considered in the present review. The results do not show significant evidence between the statins use and cancer reduction risk. However, the authors suggest that studies that are capable to evaluate these aspects are needed because the results obtained until the present moment are not conclusive. The data herein raised are vague due to limitations like the high variability in the studied groups, the dilution of the results using different statins, the lack of previous information about cancer historic and other external factors as the difficulty to access non published data and the lack of specific papers that evaluate the antineoplastic effect of statins.

Key words: statins; cancer; meta-analysis studies; quimioprevention.

Resumo

Um número crescente de estudos tem apontado uma possível redução do risco de neoplasias associada ao uso de estatinas. Essa classe de medicamentos tem sido relacionada à indução de apoptose e inibição da proliferação celular em uma variedade de tumores. Em função disso, essa revisão procurou examinar diferentes estudos de meta-análise, referentes ao desenvolvimento de câncer e a terapia com estatinas. A base de dados PUBMED MEDLINE foi utilizada para busca de trabalhos publicados entre 2006 e outubro de 2010. Oito estudos de meta-análise foram examinados e considerados nesse trabalho de revisão. Os resultados obtidos não apontam uma evidência significativa entre o uso de estatinas e a redução do risco de câncer. No entanto, sugerem que estudos capazes de avaliar tais aspectos são necessários, pois os resultados obtidos até o momento não são conclusivos. A indefinição dos dados levantados relaciona-se a limitações como a grande variabilidade dos grupos estudados, a diluição de resultados obtidos com o uso de diferentes estatinas, a falta de informações prévias sobre históricos de câncer e outros fatores externos, a falta de acesso a dados não publicados e a ausência de trabalhos específicos para avaliar o efeito antineoplásico das estatinas.

Palavras-chave: Estatinas; câncer; estudos de meta-análise; quimioprevenção.

Introdução

Medicamentos da classe das estatinas são os fármacos mais utilizados no tratamento de hiperlipidemias primárias e secundárias, com o objetivo de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol, reduzindo assim o risco de doença arterial coronariana. Os efeitos atingidos são devido à atividade inibidora das estatinas sobre a enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase), com a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese do colesterol.¹

Investigações recentes têm demonstrado uma ação antineoplásica das estatinas, uma vez que estas induzem apoptose em uma variedade de tumores. Os mecanismos moleculares da atividade antitumoral exercida por esses medicamentos, ainda não foram completamente explicados, mas acredita-se que envolvam proteínas da família das GTPases Ras e Rho, inibição da atividade da proteína quinase dependente de ciclina (CDK), e de ativação de inibidores de CDK.²

Além disso, muitas células cancerosas utilizam o colesterol diferentemente de células normais, o que leva a hipótese de que esses medicamentos, por alterarem níveis de colesterol, podem retardar ou estacionar o crescimento do tumor, realçando os efeitos anticancerosos da quimioterapia.³

Em virtude do número crescente de estudos relacionados ao efeito antitumoral das estatinas, o presente trabalho busca reportar dados publicados em estudos de meta-análise, a fim de examinar resultados obtidos em diferentes ensaios clínicos randomizados e em estudos observacionais.

Métodos

Estratégia de Busca

Para identificar estudos de interesse buscou-se, durante o período de agosto a outubro de 2010, artigos relacionados ao tema dessa revisão. A base de dados utilizada foi a MEDLINE, através do sítio eletrônico PUBMED MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Os termos utilizados durante a procura foram: Estatinas e câncer (*statins and cancer*), e inibidores da HMG-CoA redutase e câncer (*HMG-CoA reductase inhibitor and cancer*). O limite meta-análise foi selecionado em ambos os casos.

Seleção de Estudos

A pesquisa foi direcionada a estudos publicados em inglês, entre o período de 2006 a outubro de 2010. Houve uma preferência por trabalhos que envolviam experimentos realizados com humanos e que continham em seus títulos e resumos, informações claramente relacionadas ao tópico de interesse. Os trabalhos assim selecionados foram examinados na íntegra.

Resultados

Considerando a data das últimas buscas, a pesquisa inicial realizada rendeu um total de 1509 artigos. A partir da imposição do limite meta-análise 27 artigos de interesse foram identificados, seis destes foram excluídos por terem sido publicados em períodos diferentes do período de interesse, e por mostrarem resultados semelhantes aos

encontrados nos estudos considerados. Quatro por não ter sido possível a análise total do texto e sete não eram direcionados ao efeito antitumoral das estatinas e sim, ao efeito sobre dislipidemias. Assim, oito artigos obedeceram às exigências impostas. Estes foram examinados e considerados para a realização desta revisão.

Os artigos de meta-análise publicados que serviram de base para esta revisão, mostram dados resultantes de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, placebo controlados, realizados em diferentes grupos de indivíduos. Envolveram uma diversidade em relação às estatinas empregadas, a duração do tratamento e a dose utilizada. Além disso, avaliaram a incidência de diferentes tipos de câncer. As principais características de cada estudo são descritas a seguir.

Um dos estudos de meta-análise⁴ foi composto por trabalhos selecionados por três revisores que consideraram autor, ano da publicação, método do levantamento de dados dentro das experimentações, local onde o estudo foi realizado, financiamento, tipo de estudo (randomizado ou observacional, presença e tipo de controle, cego ou marcado), a população de estudo, tamanho da amostra, duração do tratamento, tipo de câncer (mama, próstata, cólon, trato respiratório, trato gastrointestinal ou melanoma), tipo de estatina usada (hidrofílica ou lipofílica, natural ou sintética). Foram analisados 27 artigos, publicados entre 1994 e 2005, que envolveram 86 936 participantes, em ensaios clínicos randomizados, com duração média de 1 ano. Cada ensaio selecionado contou com no mínimo 100 pacientes. Os estudos citados nesta meta-análise incluíram avaliações para atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina, e duração das observações variou de 1.9 anos até 10.4 anos. Os dados

resultantes não mostraram uma diferença significativa relacionada ao risco de câncer em pacientes que receberam terapia com estatinas e pacientes pertencentes ao grupo controle. Nenhuma diferença considerável foi observada quanto ao uso de estatinas lipofílicas ou hidrofílicas ou, quanto ao uso de estatinas naturais ou sintéticas. Os autores consideraram ainda dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de baixas e altas doses de atorvastatina, 10 mg/dia e 80 mg/dia , respectivamente. Também neste caso, quando a incidência de câncer foi avaliada, não houve nenhum dado significativo.

Possíveis diferenças nas observações e relatos dos casos de câncer podem ter contribuído para diferenças nas taxas entre os estudos⁴. A porcentagem de pacientes com câncer preexistente não foi incluída de maneira satisfatória, uma vez que não havia o conhecimento se os casos de câncer eram novos ou reincidentes; e informações de dados variáveis, tais como fumo, não foram avaliadas, devido ao tamanho das populações envolvidas. Essas são algumas limitações consideradas pelos autores.

Em um estudo de meta-análise baseado em dados publicados entre meados de 1993 a 2007⁵, com populações cujo tamanho varia entre 250 a 483 733 participantes. Os estudos inseridos foram avaliados pela primeira autora do artigo. Indivíduos do sexo masculino foram predominantes nos ensaios clínicos randomizados, enquanto os estudos observacionais contaram com uma população uniforme de homens e mulheres. A idade dos participantes variou de 18 a 100 anos, no entanto, a maior parte foi considerada de meia idade. Em geral, esses estudos avaliaram os efeitos da atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina e sinvastatina. O tempo de

observação variou de dois a 12 anos, tendo uma média de quatro anos. Foram avaliados estudos referentes ao câncer de pulmão, mama, ovário, útero, próstata, rim, bexiga, esôfago, estômago, trato gastrointestinal superior, cólon, reto, fígado, pâncreas, mieloma, linfoma, leucemia, pele e os que afetam o sistema nervoso central. A qualidade e aplicabilidade dos estudos foram classificadas de acordo com a força de evidência do efeito das estatinas sobre o câncer. A qualidade foi considerada moderada principalmente nos ensaios clínicos randomizados e boa na grande parte dos estudos observacionais. A aplicabilidade foi considerada moderada ou boa em todos os estudos. Os resultados encontrados na meta-análise em questão são semelhantes àqueles obtidos por outros autores e indicam que não há uma evidência de que as estatinas teriam um efeito clínico significativo sobre a incidência de câncer.

A meta-análise realizada através do exame de trabalhos publicados entre os anos de 1991 e 2006, que incluem 26 ensaios clínicos randomizados (103 573 participantes) e 12 estudos observacionais (826 854 participantes), que avaliaram a associação entre o risco de câncer de mama, colorretal, próstata, pulmão, genital, urinário, melanoma, gástrico e o uso de estatinas⁶. Os autores procuraram analisar variáveis como a duração do estudo, maior ou menor do que cinco anos; tipo específico de estatina (lovastatina, sinvastatina, fluvastatina e atorvastatina – consideradas lipofílicas nesta meta-análise) e pravastatina; e potência da estatina, baixa (fluvastatina e lovastatina), média (pravastatina) e alta (sinvastatina e atorvastatina). O sexo e a idade dos participantes também foram considerados.

Os ensaios clínicos randomizados que fizeram parte da meta-análise⁶, tiveram a duração média de 3.6 anos de observação e não mostraram evidências entre a terapia com estatinas e o risco para qualquer um dos tipos de câncer avaliados. Resultados similares foram obtidos quando a análise foi voltada ao efeito provocado por estatinas lipofílicas ou por pravastatina e, quando foi considerada a potência da estatina. Estudos observacionais tiveram uma média de 6.2 anos de continuidade e indicaram uma pequena evidência da redução do risco de todos os tipos de câncer avaliados, associados à terapia com estatinas, embora o modelo de efeitos aleatórios utilizado não tenha sido estatisticamente significativo. Os autores consideraram que havia um número insuficiente de estudos que associassem a incidência total de câncer ao uso de estatinas. Além disso, não havia dados quanto ao tempo de acompanhamento das observações ou relacionados à potência da estatina utilizada. Foi sugerida uma fraca evidência de que estatinas lipofílicas poderiam ter efeito protetor quando comparadas aos efeitos adversos da pravastatina, em casos que avaliaram o risco de câncer de mama. O uso de estatinas não foi associado à redução do risco de câncer de pulmão, de fígado, gástrico, melanoma ou genital feminino.

Para os casos de câncer colorretal avaliados através de estudos observacionais⁶, foi sugerida uma redução relativa de 14% em relação ao risco de desenvolvimento de câncer, quando o modelo de efeitos fixos foi utilizado. No entanto, o modelo de efeitos aleatórios não demonstrou qualquer evidência entre a associação de estatinas e a redução de câncer colorretal. Considera-se que devido ao alto nível de inconsistência entre os estudos, o modelo de efeitos aleatórios seja o mais apropriado para a análise. A

associação entre estatinas e câncer colorretal mostrou apresentar forte efeito protetor em modelos inteiramente ajustados⁷.

Um estudo de meta-análise direcionado à investigação do efeito das estatinas na diminuição do risco de câncer colorretal⁸, envolveu 18 estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, publicados entre 1996 e 2007. Um número de 1,5 milhões de pacientes contribuiu para a análise. Os estudos foram selecionados por dois revisores que consideraram autor, ano de publicação, número de participantes, tempo de acompanhamento, origem da população estudada, modelo de estudos, risco relativo, intervalo de confiança, controle de fatores para ajustes e tipo de estatina (sinvastatina, pravastatina e lovastatina). Seis ensaios clínicos contribuíram para as análises, envolveram aproximadamente 325 mil pessoas por ano e tiveram um acompanhamento médio de 5.9 anos. O exame dos seis ensaios não mostrou nenhuma evidência para a associação entre câncer de colorretal e a terapia com estatinas. Modelos de efeitos fixos e aleatórios foram utilizados. A avaliação foi também verificada de maneira estratificada em subgrupos (estatinas lipofílicas ou lipofóbicas), mas não houve alteração dos resultados.

Dentre os estudos observacionais⁸ direcionados a avaliar a exposição às estatinas e o risco de câncer colorretal, que envolveram um total de 1,5 milhões de indivíduos, foram considerados fatores externos como idade, sexo, uso de fumo e álcool, uso de outros medicamentos, terapia hormonal, histórico de neoplasia, entre outros. Os resultados obtidos nesta análise sugerem uma discreta, porém significativa, redução do risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

Através do exame de seis ensaios clínicos randomizados e de oito estudos observacionais⁹ procurou avaliar o efeito da exposição das estatinas e o risco de câncer hematológico. Dois revisores consideraram dados referentes ao tipo de neoplasia hematológica, além de critérios externos como utilização de outros medicamentos, sexo, idade, internações hospitalares prévias, uso de fumo e álcool, entre outros. A exposição à sinvastatina, fluvastatina, pravastatina e lovastatina foi considerada. Os seis ensaios clínicos randomizados tiveram uma duração média de 6.1 anos e envolveram um número de 46 852 participantes, dos quais aproximadamente 21% eram do sexo feminino. A média de idade os indivíduos ficou próxima dos 60 anos. Quatro dos seis ensaios examinados relataram uma menor incidência, porém não significativa, de neoplasias hematológicas, enquanto dois mostraram ter uma incidência, também não significativa, maior para tais neoplasias. A associação entre estatinas e o desenvolvimento de câncer hematológico não mostrou ter nenhuma relação estatisticamente significativa, mesmo quando estas foram analisadas de acordo com sua lipofilicidade.

Os oito estudos observacionais⁹ envolveram um total de 365 201 indivíduos expostos ao uso de estatinas e avaliados quanto ao desenvolvimento de câncer hematológico. Como conclusão, os resultados obtidos sugerem que o uso de estatinas não é capaz de afetar significativamente o risco de desenvolvimento de neoplasias hematológicas.

O uso de estatinas e o risco de câncer de próstata foram avaliados através do de um estudo de meta-análise.¹⁰, o qual foi realizado pelo exame de seis ensaios clínicos

randomizados e 13 estudos observacionais, publicados entre 1993 e novembro de 2007. Dois revisores foram responsáveis pela seleção de estudos e procuraram identificar informações referentes ao autor, ano da publicação, país da população estudada, número de participantes, tempo de conclusão, modelo de estudos, risco relativo, intervalo de confiança, controle de fatores para ajustes e tipo de estatina (sinvastatina, fluvastatina, pravastatina e lovastatina).

Um total de 40 178 homens participou dos ensaios clínicos randomizados e tiveram um acompanhamento médio de 7.4 anos. Dos seis experimentos analisados, cinco relataram um efeito considerado neutro das estatinas sobre o risco de desenvolvimento no câncer de próstata. Um estudo relatou uma incidência significativamente elevada de câncer de próstata no grupo de tratamento (89 casos) quando comparada ao grupo placebo (59 casos). A análise dos seis ensaios não mostrou nenhuma associação entre a terapia com estatinas e a redução do risco do câncer de próstata. A análise também contou com a estratificação de dados em dois subgrupos, estatinas lipofílicas e lipofóbicas, mas não houve nenhuma alteração nos resultados.

Treze estudos observacionais¹⁰ envolveram um total de 840 000 homens, dos quais 61 314 desenvolveram câncer de próstata. O uso de estatinas não foi associado com o risco de câncer prostático. Dados estatísticos indicam um nível relativamente grande de inconsistência dos estudos utilizados. Fatores como idade, peso, taxa de colesterol, fumo, diabetes *mellitus*, história de ataque cardíaco, vasectomia, histórico familiar de câncer de próstata, uso de outros medicamentos, entre outros, foram considerados pelos estudos.

O uso de estatinas e a redução do risco de melanoma foram avaliados em uma meta-análise¹¹ que envolveu ensaios randomizados, placebo controlados, com duração mínima de seis meses de acompanhamento, que relataram incidência de melanoma. Não houve avaliação preliminar da qualidade metodológica. Dois revisores participaram do processo de abstração de dados referentes à publicação, ao local de estudo, modelo de estudo, características da população estudada: sexo e idade e intervenções como a estatina (fluvastatina, pravastatina, sinvastatina, atorvastatina e lovastatina), a dose e a duração do tratamento. Dezesesseis ensaios com duração média de 4.7 anos contribuíram para o desenvolvimento da análise, envolvendo um número total de 62 568 indivíduos (18% mulheres). Os resultados obtidos com a análise dos estudos não mostram nenhuma evidência para associação entre a terapia com estatinas e o risco de melanoma. Os dados foram estratificados em subgrupos, de acordo com a lipofilicidade das estatinas, e limitados a grandes ensaios (mais de 3 000 participantes e duração maior que três anos), não tendo sido encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa.

A relação entre estatinas e melanoma também foi analisada³ através de dados obtidos a partir de 12 ensaios clínicos randomizados, publicados até maio de 2003. Dois revisores participaram da extração de dados e avaliaram a qualidade metodológica dos ensaios. Um número de 39 426 indivíduos teve participação nos experimentos. Foram incluídos no estudo de revisão, ensaios que alocaram aleatoriamente participantes, que usaram uma estatina como terapia e que tiveram um período de participação experimental de pelo menos seis meses. Seis estatinas foram empregadas nas

experimentações: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, atorvastatina cerivastatina e fluvastatina.

Os estudos examinados adotaram como medida preliminar de resultados, a incidência de melanoma durante a participação experimental, isto é, o número de pessoas que foram diagnosticadas com melanoma durante os ensaios. Os resultados foram expressos de acordo com a presença ou ausência de um diagnóstico de melanoma. A dose de tratamento variou de 10 mg/dia a 80 mg/dia, de acordo com a recomendação para o tratamento da hipercolesterolemia. A análise estatística usou modelos de efeitos fixos para associar os resultados experimentais baseados nos dados adquiridos. Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre o uso de estatinas e a incidência de melanoma. Os resultados não diferiram significativamente quando a análise foi efetuada com modelos de efeitos aleatórios. O uso de lovastatina, (em uma experimentação), mostrou uma incidência significativamente reduzida de melanoma, em cinco anos de tratamento.

Discussão

A meta-análise constitui uma importante técnica, uma vez que constitui uma síntese de pesquisas anteriores sobre um determinado tema, apresentando ênfase na produção de conclusões quantitativas. Neste estudo, foram avaliados quanto ao potencial antineoplásico das estatinas, 8 estudos de meta-análise.

Diversos estudos recentes, *in vivo* e observacionais têm sugerido que medicamentos da classe das estatinas podem ter um potencial quimiopreventivo em

vários tipos de câncer¹². Entretanto, os oito artigos de meta-análise analisados neste estudo, não evidenciam essa associação, embora alguns destes estudos observacionais que sugerem uma atividade antineoplásica para as estatinas, estejam incluídos nestas meta-análises. Os resultados obtidos excluem uma forte associação entre estatinas e a redução do risco de câncer, pois não mostram evidências significativas.

Diversas limitações foram relatadas por alguns autores das diferentes meta-análises utilizadas na composição dessa revisão. Critérios como a variabilidade dos grupos de estudo, a não avaliação da qualidade metodológica em muitos experimentos, a falta de acesso a dados não publicados, a diluição de resultados obtidos com o uso de estatinas que exercem efeitos não similares, além de muitos dados preliminares referentes a histórias prévias de câncer, que também não foram coletados.

A continuidade dos ensaios, bem como o tempo de exposição às estatinas, não permitiram uma avaliação longa dos efeitos. Além disso, a maior parte dos trabalhos foi realizada utilizando uma dose adequada para o tratamento de doenças cardiovasculares, ou seja, não houve a projeção de estudos específicos para avaliar o efeito das estatinas sobre o câncer. Talvez, esta seja uma das razões que justifique a divergência entre os resultados dos estudos de meta-análise e alguns estudos isolados.

Informações relacionadas a fatores externos, como o hábito de fumar, alimentação, uso de outras classes de medicamentos, atividades físicas, entre muitas outras, não foram disponibilizadas para todos os estudos. Todos estes fatores mencionados acima, poderiam contribuir a uma interpretação mais fidedigna quando se analisa a associação entre estatinas e câncer.

Em resumo, apesar de uma série de estudos clínicos indicarem um efeito quimiopreventivo entre o uso de medicamentos estatínicos e câncer, os ensaios abordados na presente revisão, através de estudos de meta-análises, não mostram uma evidência significativa entre essa associação, ainda que estes estudos indiquem uma tendência a queda do risco do aparecimento de câncer em pacientes que fazem uso deste tipo de medicação. Estudos que possam avaliar os efeitos das estatinas sobre o risco de câncer a longo prazo e direcionados ao efeito antineoplásico das estatinas, são necessários, pois as conclusões apresentadas nesta revisão, não são definitivas. Tais estudos poderão contribuir para a busca de uma ferramenta adicional na quimioterapia ou quimioprevenção do câncer.

Referências

1. Campo VL, Carvalho I. Estatinas Hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim Nova* 2007; 30(2):425-430.
2. Jakobisiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statins (Review). *Int J Oncol*. 2003; 23(4):1055-1069.
3. Freeman SR, Drake AL, Heilig LF, Graber M, McNealy K, Schilling LM, et al. Statins, fibrates, and melanoma risk: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Institute* 2006; 98(21):1538-1546.
4. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: A meta-analysis. *Jama* 2006; 295(1):74-80.
5. Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:2122-2132.
6. Browning DRL, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int. J. Cancer* 2006; 120:833-843.
7. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-2192.
8. Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM. Statins and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:3462-3468.
9. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Sitaras NM. Use of statins and risk of haematological malignancies: a meta-analysis of six randomized clinical trials and eight observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3):255-262.

10. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statins use and risk the of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int. J. Cancer* 2008; 123:899-904.
11. Bonovas S, Nikolopoulos G, Filioussi K, Peponi E, Bagos P, Sitaras NM. Can statin therapy reduce the risk of melanoma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Epidemiol* 2009; 25(1):29-35.
12. Dermière MF, Higgins, PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:930-942.

Anexo:

Instruções para a apresentação de manuscritos propostos para publicação.

Extensão e apresentação

O manuscrito completo não deverá exceder 15 folhas tamanho carta (8,5 x 11") ou ISO A4 (212 x 297 mm). Estas devem ser datilografadas com tinta preta em um só lado do papel, com espaço duplo ou triplo e com margens superior e inferior de cerca de 4 cm. As margens direita e esquerda deverão medir pelo menos 3 cm. As palavras não deverão ser hifenizadas ao final das linhas. As páginas deverão ser numeradas sucessivamente. O original deverá ser acompanhado de três cópias de boa qualidade. Não serão aceitas cópias feitas com carbono.

Dá-se preferência aos manuscritos preparados em computador ou processador de textos, sendo que uma versão em disquete (de 3,5" ou 5,25") deve ser enviada junto com a versão final impressa. Embora seja aceito qualquer equipamento compatível com IBM ou Macintosh, o melhor programa é Microsoft Word. O autor deve indicar o programa que foi usado na elaboração do artigo.

Não serão aceitos manuscritos que não cumpram as especificações aqui detalhadas. No caso de trabalhos ou citações traduzidos, em parte ou na sua totalidade, uma cópia do texto no idioma original deverá acompanhar o manuscrito.

Os artigos aceitos serão submetidos a um processamento editorial que pode incluir, se necessário, a condensação do texto e a supressão ou adição de quadros, ilustrações e anexos. A versão editada será remetida ao autor para sua aprovação.

Título e autores

O título deve limitar-se a 10 palavras, se possível, e não deve exceder 15. Deve descrever o conteúdo de forma específica, clara, breve e concisa. Palavras ambíguas, jargões e abreviaturas deverão ser evitados. Um bom título permite aos leitores identificar o tema facilmente e, além disso, ajuda aos centros de documentação a catalogar e classificar o material com exatidão.

Imediatamente sob o título, deverão figurar o nome e o sobrenome de cada autor, bem como o nome da instituição em que trabalha. A RPSP/PAJPH não publica os títulos,

distinções acadêmicas etc. dos autores.

É preciso informar o endereço completo do autor principal ou daquele que deverá se encarregar de responder toda a correspondência relativa ao artigo. Se uma caixa postal for usada, também é necessário indicar outro endereço onde possa chegar um serviço de entrega comercial.

Resumo e palavras-chave

Cada trabalho, incluindo as comunicações breves, deverá ser acompanhado de um resumo — de cerca de 150 palavras se for descritivo, ou de 250 se for estruturado — que indique claramente: a) os propósitos do estudo; b) lugar e datas de sua realização; c) procedimentos básicos (seleção de amostras e métodos de observação e análise); d) resultados principais (dados específicos e, se for o caso, sua interpretação estatística); e e) as principais conclusões. Deve-se enfatizar os aspectos novos e relevantes.

Nenhuma informação ou conclusão que não apareça no texto deverá ser incluída. É conveniente redigi-lo em estilo impessoal e não incluir abreviaturas, remissões ao texto principal ou referências bibliográficas.

O resumo permite aos leitores determinar a pertinência do conteúdo e decidir se lhes interessa ler o documento em sua totalidade. De fato, é a única parte do artigo que muitas pessoas lêem e, junto com o título, a que é incluída nos sistemas de disseminação de informação bibliográfica, como o Index Medicus.

Depois do resumo, 3 a 10 palavras-chave ou frases curtas devem ser indicadas para fins de indexação em bases de dados como o Index Medicus, cuja lista "Cabeçalhos de assuntos médicos" (*Medical Subject Headings*) deve servir de guia.

Corpo do artigo

Em geral, os trabalhos que apresentam pesquisas ou estudos se dividem nas seguintes seções correspondentes ao chamado "formato IMRED": introdução, materiais e métodos, resultados e discussão. Os trabalhos de atualização e revisão bibliográfica costumam requerer outros títulos e subtítulos de acordo com o conteúdo.

No caso das comunicações breves, as divisões habituais deverão ser suprimidas, mantendo-se entretanto essa seqüência no texto.

Notas de rodapé

São as explicações que, num tipo de letra menor, aparecem na parte inferior de uma página. Serão utilizadas para identificar a afiliação (instituição e departamento) e endereço dos autores e algumas fontes de informação inéditas (ver seção J.4 - Fontes

inéditas e resumos). Essas notas deverão ser separadas do texto mediante uma linha horizontal e identificadas por números consecutivos ao longo do artigo, colocados como expoentes.

Referências bibliográficas

São essenciais para identificar as fontes originais de conceitos, métodos e técnicas provenientes de pesquisas, estudos e experiências anteriores; para apoiar os fatos e opiniões expressos pelo autor, e orientar o leitor interessado a informar-se com maior detalhe sobre determinados aspectos do conteúdo do documento.

Com exceção dos artigos de revisão bibliográfica e das comunicações breves, a RPSP/PAJPH requer de 10 a 20 referências bibliográficas pertinentes e atualizadas. Os artigos de revisão em geral terão um maior número de fontes, e as comunicações breves, um máximo de 15.

Todas as referências devem ser citadas no texto com números consecutivos, entre parênteses, da seguinte forma:

"Observou-se (3, 4) que..."

Ou:

"Vários autores (1-5) assinalaram que..."

A lista de referências deverá ser numerada consecutivamente seguindo a ordem das citações no texto. Por sua vez, as fontes bibliográficas consultadas mas não citadas no texto serão denominadas "bibliografia" e serão ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome dos autores.

A lista de referências ou a bibliografia deverá ser apresentada em folhas separadas, ao final do artigo, e elaborada de acordo com as normas descritas a seguir.

1. Artigos de revistas. É necessário fornecer a seguinte informação: autor(es), título do artigo, título abreviado da revista em que foi publicado (sublinhado ou em itálico); ano; volume (em números arábicos), número (pode ser omitido se a revista tiver paginação contínua ao longo de um volume) e páginas inicial e final. Toda a informação será apresentada na língua original do trabalho citado. Os seguintes exemplos ilustram o "estilo de Vancouver" para a elaboração e pontuação de citações bibliográficas que devem ser observadas.

a. Autores individuais. Os sobrenomes e iniciais dos primeiros seis autores deverão ser mencionados; se são mais, a expressão "et al." deverá ser usada. Exemplos:

Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1044.

Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R, et al. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. *Bull Pan Am Health Organ* 1993; 27:15-25.

b. Artigos que possuem várias partes

Fitzharding PM, Stevens EM. The small-for-date infant: II, neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 1972; 50:50-57.

c. Autor corporativo. Se consta de vários elementos, mencionar da maior para a menor. Em revistas publicadas por organismos governamentais ou internacionais, os trabalhos sem autor podem ser atribuídos ao organismo responsável:

Pan American Health Organization, Expanded Program on Immunization. Strategies for the certification of the eradication of wild poliovirus transmission in the Americas. *Bull Pan Am Health Organ* 1993; 27:287-295.

d. Artigo sem autor dentro de uma seção regular de uma revista:

World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-22.

e. Tipos especiais de artigos e outras comunicações. São indicados entre colchetes:

Wedeen RD. In vivo tibial XFR measurement of bone lead [editorial]. *Archives Environ Health* 1990; 45:69-71.

f. Suplemento de um volume:

Maheshwari RK. The role of cytokines in malaria infection. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (suppl):138-144.

2. Trabalhos apresentados em conferências, congressos, simpósios etc. Somente devem constar nas referências se as atas correspondentes tiverem sido publicadas.

Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. *Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology*, Rio de Janeiro. 1962;92-103.

3. Livros e outras monografias. Deverão ser incluídos os sobrenomes e iniciais de todos os autores (ou editores, compiladores etc.) ou o nome completo da entidade

coletiva; título sublinhado (ou em itálico); número da edição; lugar de publicação, casa publicadora e ano. Quando procedente, os números do volume e as páginas consultadas deverão ser acrescentados, assim como a série a que pertence e o seu número correspondente na série.

a. Autores individuais:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

b. Autor corporativo que é também editor:

World Health Organization. *The SI for the health professions*. Geneva: WHO; 1977.

c. Como citar um capítulo:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

d. Como indicar o número de volumes ou citar um volume em particular:

Pan American Health Organization. Volume II: *Health conditions in the Americas*. 1990 ed. Washington, DC: PAHO;1990. (Scientific publication 524).

Pan American Health Organization. *Health conditions in the Americas*. 1990 ed. Washington, DC: PAHO; 1990. (Scientific publication 524; 2 vol).

e. Como citar um volume que tem título próprio:

World Health Organization, Volume 2: *Instruction manual*. In: *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th rev. Geneva: WHO; 1992.

f. Atas publicadas de congressos, simpósios, conferências etc.:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology; 1974: 44-46.

g. Informes e documentos completos sem autor. Somente serão oferecidos detalhes sobre informes escritos que os leitores possam solicitar e obter. É importante indicar o nome exato da entidade coletiva responsável pelo documento, título completo, cidade,

ano e número. Se possível, deve-se dar a fonte do documento. Exemplos:

National Center for Health Services Research. *Health technology assessment reports*, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

4. Fontes inéditas e resumos (*abstracts*). Não são consideradas referências apropriadas os resumos (*abstracts*) de artigos, os artigos que ainda não tenham sido aceitos para publicação, as teses quando ainda são inéditas e os trabalhos não publicados mesmo que tenham sido apresentados em conferências. Excetuam-se os artigos já aceitos mas ainda não publicados (no prelo). Se for absolutamente necessário citar fontes inéditas, deve-se mencioná-las no texto (entre parênteses) ou como notas de rodapé. A citação no texto deverá ser feita da seguinte maneira:

Observou-se¹ que . . .

e ao pé da mesma página do manuscrito aparecerá a nota correspondente:

¹ Herrick JB, [and others]. [Letter to Frank R Morton, Secretary, Chicago Medical Society]. Herrick papers. [1923]. Located at: University of Chicago Special Collections, Chicago, Illinois.

No caso de artigos já aceitos mas ainda não publicados (no prelo), deve-se seguir o exemplo:

It has been demonstrated (Little DA, Ecology Center of New York, unpublished observations, 1990) that . . .

5. Comunicações pessoais. Devem ser incluídas unicamente quando oferecerem informação essencial não obtível de uma fonte pública. Somente figuram no texto entre parênteses, sem nota de rodapé, da seguinte forma:

Dr. D.A. Little (Ecology Center of New York, personal communication, 1991) has pointed out that . . .

6. Outros materiais. Devem seguir em geral as indicações para referenciar um livro, especificando sua procedência (autores ou entidade responsável), título, tipo do material, local de publicação e data. Também devem ser descritos os sistemas necessários para o uso de informação em formatos eletrônicos.

a. Videocassetes:

World Health Organization. *Before disaster strikes* [videocassette]. Geneva: WHO;

1991.

b. Diapositivos (slides):

Sinusitis: a slide lecture series of the American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation [slide show]. Washington DC: The Academy; 1988. [54 slides and a guide by HC Pillsbury and ME Johns].

c. Programas de computador:

Wechsler interpretation system [computer program]. Wakefield, Rhode Island: Applied Innovations; 1983. [1 diskette; 1 guide].

d. Audiocassetes:

Clark RR, et al, eds. American Society for Microbiology prods. *Topics in clinical microbiology* [audiocassette]. Baltimore: Williams and Wilkins; 1976. [24 audiocassettes: 480 min; accompanied by 120 slides and one manual].

e. Bases de dados / CD-ROMs:

Compact library: AIDS [CD-ROM database updated quarterly]. Version 1.55a. Boston: Massachusetts Medical Society, Medical Publishing Group; 1980. [1 compact disk; operating system: IBM PC, PS/2 or compatible; 640K memory; MS-DOS 3.0 or later].

f. Sites na Internet:

Pritzker TJ. *An early fragment from Central Nepal* [Internet site]. Ingress Communications. Available: <http://www.ingress.com/~astanart/pritzker/pritzker.html>. Accessed 8 June 1995.

g. Materiais instrucionais:

Card No. 8 Use of cervical mucus examination as a method for avoiding pregnancy. In: World Health Organization and Blithe Centre for Health and Medical Education. *Education on family fertility: instructional materials on natural methods of family planning for use by educators* [pamphlets, cards, and posters]. Geneva: WHO; 1982.

Quadros (ou tabelas)

Os quadros são conjuntos ordenados e sistemáticos de valores agrupados em linhas e

colunas. Devem ser usados para apresentar informação essencial de tipo repetitivo — em termos de variáveis, características ou atributos — em uma forma facilmente compreensível para o leitor. Podem mostrar frequências, relações, contrastes, variações e tendências mediante a apresentação ordenada da informação. Devem ser compreensíveis por si mesmos e complementar — não duplicar — o texto. Os quadros não devem conter excesso de informação estatística porque resultam incompreensíveis, diminuem o interesse do leitor e podem chegar a confundi-lo.

Cada quadro deve ser apresentado em uma folha separada ao final do artigo, e ser identificado com um número correspondente. Deverá apresentar um título breve e claro de maneira que o leitor possa determinar sem dificuldades quais dados foram tabulados e o que indicarão, além do lugar, data e fonte da informação. O cabeçalho de cada coluna deve incluir a unidade de medida e ser o mais breve possível; a base das medidas relativas (porcentagens, taxas, índices) deve ser indicada claramente quando forem utilizadas. Somente devem ser deixados em branco os espaços correspondentes a dados que não são aplicáveis; se falta informação porque não foram feitas observações, os espaços deverão ser preenchidos por um pontilhado.

Linhas verticais não deverão ser usadas, assim como somente três horizontais deverão aparecer: uma após o título, outra após os cabeçalhos de coluna e a última ao final do quadro, antes das notas, se houver. As chamadas para as notas ao final do quadro deverão ser feitas mediante letras colocadas como expoentes, em ordem alfabética; cifras, asteriscos ou outros símbolos quaisquer não deverão ser utilizados com esse propósito.

As comunicações breves poderão apresentar até o limite máximo de dois quadros ou figuras.

Figuras

As ilustrações (gráficos, diagramas, desenhos lineares, mapas, fotografias etc.) devem ser utilizadas para destacar tendências e ilustrar comparações de forma clara e exata. Devem ser fáceis de compreender e agregar informação, não duplicá-la. As figuras deverão ser apresentadas em forma de desenhos manuais ou fotografias em branco e preto em papel brilhante, ou geradas por computador. Os desenhos e legendas devem ser bem elaborados para que possam ser reproduzidos diretamente; deverão ser enviados entre folhas de papelão duro que os protejam durante o transporte. Todas as figuras deverão ser perfeitamente identificadas no verso. Seus títulos serão tão concisos quanto possível e, ao mesmo tempo, bastante explícitos. Notas não deverão ser utilizadas na figura, mas a fonte deverá ser indicada no caso de haver sido retirada de outra publicação.

Os títulos de todas as figuras deverão ser anotados em ordem numérica numa folha separada. Se houver espaço suficiente, a explicação dos gráficos ou mapas poderá ser

incluída dentro da própria figura, mas se não for possível, será incorporada ao título da figura. Os mapas e desenhos apresentarão uma escala em unidades SI (ver seção II.N - Unidades de medida).

As fotografias são preferíveis em branco e preto, devendo ter grande nitidez e excelente contraste, e incluir antecedentes, escala, fonte de origem e data. Cada fotografia deverá ser identificada no verso com um número e incluir um título claro e breve. Essa informação deverá ser escrita numa etiqueta adesiva no verso da fotografia.

O excesso de quadros, material gráfico ou ambos diminui o efeito que se deseja alcançar. Essa razão, mais o fato de que os quadros e ilustrações são custosos e ocupam muito espaço, obriga a uma seleção cuidadosa para realçar o texto.

Abreviaturas e siglas

Serão utilizadas o menos possível. É preciso definir cada uma delas na primeira vez em que aparecer no texto, escrevendo o termo completo e em seguida a sigla ou abreviatura entre parênteses, por exemplo, Programa Ampliado de Imunização (PAI). Serão citadas em espanhol ou português, por exemplo, DP (desvio padrão) e não SD (standard deviation), exceto quando correspondam a entidades de alcance nacional (FBI) ou sejam conhecidas internacionalmente por suas siglas não espanholas ou portuguesas (UNICEF), ou se refiram a substâncias químicas cujas siglas inglesas estejam estabelecidas como denominação internacional, como GH (hormônio do crescimento), e não HC. (Ver também a seção II.N - Unidades de medida).

Unidades de medida

Deverão ser usadas as unidades do Sistema Internacional (SI), que é essencialmente uma versão ampliada do sistema métrico decimal (ver bibliografia).

De acordo com esse sistema, os símbolos das unidades não são expressos no plural (5 km e não 5 kms), nem são seguidos de ponto (10 mL e não 10 mL.), salvo se estiverem no final de uma frase e que por razões ortográficas deverão levá-lo. Em português, os números decimais são expressos usando-se a vírgula. As cifras devem ser agrupadas em trios, dispostos à direita e à esquerda da vírgula decimal, e separados entre si por um espaço simples. Não devem ser separados por nenhum sinal de pontuação.

Forma correta:

12 500 350 (doze milhões quinhentos mil trezentos cinquenta)

1 900,05 (mil novecentos e cinco centavos)

Formas incorretas:

12,500,350 / 1.900,05 / 1,900.05

Processo de seleção

Os manuscritos recebidos passam por um processo de seleção mediante o sistema de arbitragem por especialistas na matéria. Numa primeira revisão, é determinado se o manuscrito obedece os critérios gerais descritos anteriormente. Na segunda revisão, são examinados o valor científico do documento e a utilidade de sua publicação; esta parte é responsabilidade de profissionais especialistas no tema, que avaliam os manuscritos independentemente.

Na terceira revisão, baseando-se nos critérios gerais, no valor científico do artigo e na utilidade de sua publicação, toma-se uma decisão que pode ser: recusa, em cujo caso o documento é devolvido ao autor; aceitação condicional, segundo a qual se solicita ao autor para redigir um novo texto revisado, incorporando os comentários e recomendações dos especialistas; ou aceitação definitiva.

Os textos revisados são submetidos a uma quarta revisão para verificar se as condições e exigências feitas na aceitação condicional foram cumpridas; se sim, o manuscrito é aceito de forma definitiva; do contrário, é recusado.

Toda decisão é comunicada por escrito ao autor com a maior rapidez possível. O prazo depende da complexidade do tema e da disponibilidade de revisores especialistas.

Publicação do artigo aceito

Os manuscritos serão aceitos com o entendimento de que o editor se reserva o direito de fazer revisões visando uma maior uniformidade, clareza e conformidade do texto com o estilo da RPSP/PAJPH.

Os manuscritos aceitos para publicação serão editados e enviados ao autor responsável pela correspondência para que responda às perguntas ou esclareça dúvidas editoriais, aprove as correções. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, razão pela qual estes deverão ler detidamente o manuscrito editado. Recomenda-se enfaticamente a devolução do manuscrito aprovado pelo autor no prazo indicado na carta que o acompanha, para que a programação do número correspondente da revista possa ser cumprida. Salvo circunstâncias excepcionais, decorrem aproximadamente três meses entre a data do recebimento do artigo aprovado pelo autor e sua publicação.

Exemplares enviados ao autor

O autor receberá 10 exemplares da revista em que aparece seu artigo tão logo seja

publicada.

Bibliografia

American Medical Association. *Manual for authors and editors: editorial style and manuscript preparation*. 7th ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications; 1981.

Day RA. *How to write and publish a scientific paper*. 3rd ed. Phoenix, Arizona: Oryx Press; 1988.

Fishbein M. *Medical writing: the technique and the art*. 4th ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, Publisher; 1972.

Huth EJ. *How to write and publish papers in the medical sciences*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: ISI Press; 1986.

Huth EJ. *Medical style and format: an international manual for authors, editors and publishers*. Philadelphia, Pennsylvania: ISI Press; 1986.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *J Am Med Assoc* 1993; 269: 2282-2286.

Riegelman RK, Hirsch RP. *Studying a study and testing a test: how to read the medical literature*. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1989.

Style Manual Committee, Council of Biology Editors. *Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.

World Health Organization. *The SI for the health professions: prepared at the request of the thirtieth World Health Assembly*. Geneva: WHO; 1977.