



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

MARCOS TEODORO VIANA BRITO

**IMUNOHISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA: RELAÇÃO ENTRE
MARCADORES PROGNÓSTICOS E FATORES CLINICOPATOLÓGICOS EM
PACIENTES DE CIDADE DO SUL MARANHENSE**

MARCOS TEODORO VIANA BRITO

**IMUNOHISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA: RELAÇÃO ENTRE
MARCADORES PROGNÓSTICOS E FATORES CLINICOPATOLÓGICOS EM
PACIENTES DE CIDADE DO SUL MARANHENSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Ma. Esp. Eveline Brandão Madeira

IMPERATRIZ

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

BRITO, MARCOS TEODORO VIANA.

Imunohistoquímica no câncer de mama: relação entre marcadores prognósticos e fatores clinicopatológicos em pacientes de cidade do sul maranhense / MARCOS TEODORO VIANA BRITO. - 2021.

44 f.

Orientador(a): EVELINE BRANDÃO MADEIRA.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, IMPERATRIZ, 2021.

1. Câncer de mama. 2. Fatores prognósticos. 3. Imuno-histoquímica. I. MADEIRA, EVELINE BRANDÃO. II. Título.

MARCOS TEODORO VIANA BRITO

IMUNOHISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA: RELAÇÃO ENTRE MARCADORES PROGNÓSTICOS E FATORES CLINICOPATOLÓGICOS EM PACIENTES DE CIDADE DO SUL MARANHENSE

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Ma. Esp. Eveline Brandão Madeira
Universidade Federal do Piauí - UFPI

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a 12/11/2021, considerou

Aprovado ()

Reprovado ()

Banca examinadora:

Prof. Esp. Raimundo Jovita de Arruda Bonfim
Universidade Federal do Maranhão- Curso de Medicina/CCSST

Me. Marlon Lemos de Araújo
Faculdade Laboro

Imperatriz-MA, 20 de dezembro de 2021

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
INTRODUÇÃO	8
MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	16
REFERENCIAS	20
ANEXOS	25

Título: IMUNOHISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA: RELAÇÃO ENTRE MARCADORES PROGNÓSTICOS E FATORES CLINICOPATOLÓGICOS EM PACIENTES DE CIDADE DO SUL MARANHENSE

Autores: Marcos Teodoro Viana Brito, Eveline Brandão Madeira

Status: Submetido

Revista: Caderno de Saúde Pública

ISSN (impresso): 0102-311X

ISSN (on-line): 1678-4464

Fator de Impacto: Qualis B2

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi identificar a correlação existente entre marcadores prognósticos e fatores clinicopatológicos de pacientes com câncer de mama. Para isso, identificou-se o perfil clínico dos participantes, pontuando fatores de risco; ademais, caracterizou-se os tipos e grau histológicos dos cânceres, baseados nos achados anatomopatológicos; e tipo molecular, conforme imunohistoquímica. Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, analítico, transversal e retrospectivo com abordagem quantitativa, em que foram analisados dados clínicos e laudos de biópsias de 41 pacientes com câncer de mama, registrados em sistema próprio de laboratório particular, em Imperatriz-MA. Utilizaram-se dos *softwares* Microsoft Excel 2016 e SPSS para tabulação e análise estatística dos dados, adotando-se os testes *Qui-quadrado de Pearson* e *Teste exato de Fisher* e considerando nível de significância de 5% ($p < 0,05$), com significância de 95%. A maior incidência de câncer de mama foi na 5ª década de vida, sendo a totalidade mulheres. Além disso, história familiar positiva foi identificada em 41,5% delas, e 51,2% das participantes foram diagnosticadas na pós-menopausa. Ademais, carcinoma ductal invasivo foi o mais frequente, além de tumores Grau II; o tipo Luminal B representou a maioria dentre a classificação molecular, seguido pelo triplo negativo. Por outro lado, foi possível identificar correlações significantes entre grau histológico e antecedente familiar ($p = 0,001$), além de classificação molecular e antecedente familiar ($p = 0,017$). Assim, o presente estudo possibilitou compreender diferentes mecanismos associados ao desenvolvimento e comportamento dessa doença.

Descritores: Câncer de mama. Fatores prognósticos. Imuno-histoquímica.

INTRODUÇÃO

Câncer é uma condição clínica de prevalência significativa no cenário mundial, representada por um conjunto de doenças cuja principal característica é a proliferação desordenada de células¹. Diferentemente das neoplasias benignas que apresentam aspectos macro e microscópicos relativamente inofensivos, os cânceres representam a classe maligna das neoplasias. Isso ocorre devido suas capacidades de invasão e destruição de estruturas adjacentes, além de disseminação para outros tecidos, podendo ocasionar a morte². Dentre os diferentes tipos dessa doença, o câncer de mama é destaque devido suas elevadas taxas de incidência e mortalidade na população feminina³.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a neoplasia maligna da mama representa a principal causa de morte, por câncer, entre as mulheres no Brasil. Dados da própria instituição evidenciam que, em 2018, ela foi responsável por 16,4% dos óbitos associados às neoplasias no sexo feminino. Para o triênio de 2020 a 2022, o INCA estima 66.280 novos casos da doença, por ano, representando 29,7% dos cânceres projetados, excluindo o câncer de pele não melanoma³. Acredita-se que a elevada taxa de mortalidade da doença esteja associada ao seu diagnóstico tardio⁴.

O câncer de mama possui etiologia multifatorial cujo risco de desenvolvimento está associado a fatores internos e externos⁵. Dentre eles, os internos contemplam aspectos genéticos, reprodutivos e hormonais, idade, nuliparidade, ausência de lactação, além de outros; enquanto os externos abrangem exposição ambiental, uso de terapias de reposição hormonal e anticoncepcionais orais⁶. A severidade da agressão pelo tumor está diretamente associada às suas características clínicas e patológicas. Ademais, há fatores que são identificados como ferramentas que possibilitam prever o comportamento do tumor⁷.

No que diz respeito aos fatores prognósticos, esses constituem marcadores mensuráveis associados à sobrevida global, que permitem estimar o curso clínico da doença, contemplando o risco de recidiva, progressão ou óbito⁸. No carcinoma mamário, a literatura descreve vários marcadores prognósticos que também servem como indicadores de resposta terapêutica^{7,9}. Dentre esses, a classificação histológica do tumor, o grau histológico e seu padrão molecular constituem os usualmente utilizados na prática médica^{10,11}.

Os cânceres de mama, histologicamente, podem ser categorizados como carcinomas invasivos dos tipos: lobular invasivo, ductal invasivo, tubular, medular, apócrino, mucinoso e outros de menor incidência¹². Assim, dependendo do subtipo histológico, o tumor é apresentado

de forma diferente, contribuindo para a variabilidade do prognóstico⁹. Entre os subtipos histológicos apresentados, alguns estudos apontam os carcinomas ductais como as neoplasias de mama que apresentam o pior prognóstico; no entanto, em outros, os tubulares recebem essa classificação. Além disso, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, essas definições são bastante controversas, uma vez que devem-se levar em consideração outras características do tumor^{13,14}.

Além da classificação histológica, o câncer de mama pode ser graduado em três níveis de acordo com a classificação de Nottingham. Esse método estratifica os tumores levando em consideração a formação tubular, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico⁶. Desse modo, eles são divididos em: bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados, correspondendo aos graus I, II e III respectivamente^{12,15}. Quanto menos diferenciado um tumor, pior o seu prognóstico².

Por fim, o padrão molecular da neoplasia maligna da mama pode ser determinado através da análise Imunohistoquímica¹⁰. Nesse procedimento, é possível identificar a presença de receptores hormonais de estrogênio e progesterona, a superexpressão do fator de crescimento epidérmico tirosino quinase 2 (HER-2) e quantificar a expressão do antígeno nuclear Ki67¹⁶. Com isso, é possível classificar o tumor em cinco tipos moleculares principais: luminal A, luminal B, basaloide, triplo negativo e superexpressão de HER-2^{8,17}. A identificação desses subtipos fornece informações sobre os complexos mecanismos envolvidos com a tumorigênese¹⁸.

Desse modo, faz-se importante caracterizar o perfil clinicopatológico de pacientes portadoras de câncer de mama, além de identificar os fatores prognósticos associados a essa neoplasia e correlacioná-los, a fim de compreender possíveis mecanismos associados ao desenvolvimento e comportamento dessa doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional, analítico, transversal e retrospectivo com abordagem quantitativa dos dados, no qual foram analisadas informações clínicas e laudos de biópsia de pacientes com câncer de mama, no período de agosto de 2019 a novembro de 2020, registrados em sistema próprio de laboratório particular, situado na cidade de Imperatriz-MA. Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, sob parecer de aprovação nº 44767121.8.0000.5087.

A pesquisa teve como critério de inclusão todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama em laudo anatomopatológico de biópsia e que fizeram imunohistoquímica para a pesquisa dos fatores prognósticos da neoplasia, no período e local supracitados. Foram excluídas as pacientes que não tinham diagnóstico de câncer de mama em laudo de biópsia bem como aquelas que não tinham, em conjunto, laudo anatomopatológico e de imunohistoquímica. Dessa maneira, foram contabilizados, no período do estudo, 356 laudos de anatomopatológico de biópsia de mama, dos quais 101 eram positivos para câncer. Desses, 41 tinham o exame de imunohistoquímica com a pesquisa dos fatores prognósticos da neoplasia, configurando a amostra final deste estudo.

Em relação às informações clínicas, as pacientes foram caracterizadas quanto à idade, presença de antecedente familiar para câncer de mama e, quando positivo, do grau do parentesco acometido, histórico gestacional e de amamentação, além do status hormonal e presença de possível associação, quando pós-menopausa, com uso de terapia de reposição hormonal.

Dos laudos anatomopatológicos das biópsias, foram extraídas informações referentes à classificação (se de padrão ductal ou lobular) e graduação histológica do tumor. Essa graduação é feita conforme a classificação “Nottingham”, na qual são avaliados a formação tubular, o pleomorfismo nuclear e índice mitótico, quantificados de 1 a 3 pontos cada um desses aspectos, cuja somatória permite identificar o grau de diferenciação do tumor: 3 a 5 pontos indicando um tumor grau I ou bem diferenciado; 6 a 7 pontos, grau II ou moderadamente diferenciado; e 8 a 9 pontos, grau III ou pouco diferenciado^{8,14}.

Dos laudos de imunohistoquímica com pesquisa dos fatores prognósticos do câncer de mama, analisou-se a classificação molecular aproximada (luminal A, luminal B, basaloide, superexpressão de HER-2 e triplo negativo). Para esta classificação, são avaliados o padrão de positividade para receptores hormonais (estrogênio e progesterona), a presença ou ausência da

superexpressão do fator de crescimento epidérmico tirosino quinase 2 (HER-2) e a taxa de proliferação celular (antígeno nuclear Ki67)¹⁸.

Os dados foram tabulados e armazenados em planilhas do software Excel, versão 2016. Em seguida, foram exportados para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 26, para avaliação estatística. Então, para análise e cruzamento de dados utilizou-se dos testes Qui-quadrado de Pearson e Teste exato de Fisher, a fim de verificar as possíveis associações entre as características clínicas, histológicas e imunohistoquímicas, a partir de medidas descritivas por meio de frequência relativa e absoluta das variáveis. Por fim, adotou-se nível de confiança de 95% e, como valores estatisticamente significativos, àqueles com $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 41 pacientes, dos quais todos eram do sexo feminino. Em relação à distribuição etária, as participantes do presente estudo possuíam idade entre 27 e 72 anos, com média 49,2 e mediana 47. Houve maior frequência de mulheres na 5ª década de vida. Ademais, 24 pacientes apresentavam história familiar negativa para câncer de mama e, dentre aquelas com histórico positivo (41,5%), os parentes de 1º grau representaram a maioria dos antecedentes para esse tipo de tumor (50%). A nuliparidade foi comum a 24,4% das participantes, assim como ausência de amamentação. Do grupo estudado, 51,2% estava em pós-menopausa e, desses, 30% realizavam terapia de reposição hormonal. As estatísticas descritivas das características clínicas das pacientes podem ser verificadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estatísticas descritivas das características clínicas das participantes com diagnóstico de câncer de mama

Variáveis	N	%
Faixa etária		
20-29 anos	1	2,4
30-39 anos	7	17,1
40-49 anos	14	34,1
50-59 anos	10	24,4
60-69 anos	7	17,1
70 anos ou mais	2	4,9
Antecedente familiar		
Positivo	17	41,5
Negativo	24	58,5
Quando antecedente familiar positivo, grau de parentesco com câncer de mama		
1º Grau	9	50
2º Grau	8	44,4
3º Grau	1	5,6
Omisso	23	
Histórico gestacional		
Nulípara	10	24,4
G1*	3	7,3
G2*	15	36,6
G3*	6	14,6
G4*	5	12,2

G5*	2	4,9
História de amamentação		
Positiva	31	75,6
Negativa	10	24,4
Status hormonal?		
Pré-menopausa	20	48,8
Pós-menopausa	21	51,2
Quando em pós menopausa, se uso de terapia de reposição hormonal		
Em uso	6	30
Não faz uso	14	70
Omisso	20	

*G1, G2, G3, G4 e G5 correspondem a 1, 2, 3, 4 e 5 gestações respectivamente.

Fonte: dados da pesquisa

A cerca dos fatores prognósticos associados aos cânceres mamários das participantes, o subtipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo que correspondeu a 68,3% dos casos. Considerando-se a Graduação Histológica de Nottingham, houve maior incidência de tumores grau II, ou moderadamente diferenciados, presentes em 29 pacientes (70,7%). Além disso, quanto a classificação molecular, identificou-se o tipo luminal B como predominante (Tabela 2).

Tabela 2. Estatísticas descritivas dos fatores prognósticos associados aos cânceres de mama das participantes do estudo

Variáveis	N	%
Classificação histológica do tumor		
Carcinoma ductal in situ	7	17,1
Carcinoma ductal invasivo	28	68,3
Carcinoma lobular invasivo	5	12,2
Carcinoma Papilífero	1	2,4
Graduação histológica de Nottingham		
Grau I	1	2,4
Grau II	29	70,7
Grau III	11	26,8
Classificação molecular do tumor		
Luminal A	5	12,2
Luminal B	21	51,2

Superexpresso de HER-2*	5	12,2
Triplo negativo	9	22
Inconclusivo*	1	2,4

*Superexpresso de HER-2: Superexpressão do fator de crescimento epidérmico tirosino quinase 2

Fonte: dados da pesquisa

No que diz respeito às variáveis correlacionadas, aquelas que propuseram resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) estão listadas nas Tabela 3 e 4. Desse modo, quanto a relação entre graduação histológica de Nottingham e antecedente familiar prévio para câncer de mama, sugere-se maior grau histológico quando há histórico dessa neoplasia na família, principalmente quando comparados os graus II e III. Ademais, considerando-se ainda o antecedente familiar, ao estabelecer sua correlação com a classificação molecular do tumor, identificou-se significância estatística ($p = 0,017$), evidenciando relativa probabilidade de, quando antecedente positivo, o tumor ser do tipo luminal B. Ademais, os cruzamentos das demais variáveis clinicopatológicas e imunohistoquímicas não resultaram em correspondências estatisticamente significantes, motivo pelo qual não foram descritas no estudo

Tabela 3. Correlação entre grau histológico e antecedente familiar para câncer de mama

Graduação histológica de Nottingham	Antecedente familiar					
	Negativo		Positivo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grau I	0	0,0	1	2,4	1	2,4
Grau II	22	53,7	7	17,1	29	70,7
Grau III	2	4,9	9	22,0	11	26,8
Total	24	58,5	17	41,5	41	100,0

*Teste exato de Fisher = 12,057, $p = 0,001$

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 4. Correlação entre classificação molecular do tumor e antecedente familiar para câncer de mama

Classificação molecular do tumor	Antecedente familiar					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%	N	%	n	%
Inconclusivo	0	0,0	1	2,4	1	2,4
Luminal A	5	12,2	0	0,0	5	12,2
Luminal B	11	26,8	10	24,4	21	51,2
Superexpresso de HER2	5	12,2	0	0,0	5	12,2

Triplo negativo	3	7,3	6	14,6	9	22,0
Total	24	58,5	17	41,5	41	100,0

*Teste exato de Fisher = 10,645, $p = 0,017$

Fonte: dados da pesquisa

DISCUSSÃO

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, a neoplasia maligna da mama é uma doença que acomete, principalmente e progressivamente, pessoas com idade superior a 40 anos¹⁹. Em trabalho sobre a epidemiologia do câncer de mama no Brasil entre os anos de 2015 e 2020, Matos e colaboradores identificaram uma maior prevalência desse tumor na faixa etária de 50-59 anos, ratificando resultados encontrados em outros estudos nacionais²⁰⁻²². No entanto, em consonância com Correia que encontrou resultados similares ao avaliar o perfil de pacientes sob quimioterapia em hospital de São Luís do Maranhão, o presente estudo revela predominância em pacientes na 5ª década de vida²³.

No que diz respeito ao antecedente familiar, a literatura descreve componentes genéticos hereditários envolvidos com o desenvolvimento da neoplasia maligna da mama, que podem ser transmitidos entre as gerações e predispor seu surgimento^{5,24}. Barboza e colaboradores, em estudo retrospectivo realizado em Rio Grande do Norte, constataram história familiar positiva para câncer de mama em 42% dos 1.176 prontuários dos pacientes avaliados²⁵. Não obstante, identificou-se, entre as participantes desta pesquisa, antecedente familiar para esse tipo de tumor em 41,5% dos casos, assemelhando-se aos achados do estudo supracitado.

Conforme o Ministério da Saúde, tratando-se da história familiar de carcinoma mamário, o grau de parentesco participa como fator potencialmente importante no seu desenvolvimento, tendo em vista que mulheres que apresentam antecedentes positivos em parentes de primeiro ou segundo grau possuem risco aumentado para surgimento dessa neoplasia²⁶⁻²⁸. Souza e colaboradores, em estudo epidemiológico conduzido no nordeste brasileiro, identificaram, nas pacientes com história familiar positiva, parentesco de segundo grau como os mais acometidos⁴. Diferentemente dos resultados suprarreferidos, a presente pesquisa identificou os parentescos de 1º grau como mais acometidos, compactuando com os achados do estudo de Silva e colaboradores²⁹.

Sobre o histórico gestacional, houve maior incidência de mulheres com duas paridades (36,6%) e nulíparas (24,4%), representando mais da metade dos casos. Achados semelhantes foram identificados no estudo de Costa e colaboradores³⁰. Nesse contexto, a literatura descreve que um baixo número de paridade, ou a ausência dela, além de gestação tardia (acima de 30 anos) representa fator de risco substancial para o surgimento do carcinoma mamário³¹. Além disso, quanto à amamentação, Farina e colaboradores, ao traçar o perfil de mulheres com câncer

de mama em Cuiabá, observaram que 74,5% das 271 pacientes entrevistadas apontaram histórico de amamentação positivo; resultados próximos aos aqui identificados³².

Em estudo realizado no sul do Brasil, Felden e Figueiredo, concluíram que as mulheres que não amamentaram ou que amamentaram por curto período (até cinco meses) apresentam 84% mais chance de desenvolver o câncer de mama³³. Outros estudos apontam a duração da amamentação implicando em risco ou proteção no desenvolvimento dessa neoplasia^{34,35}. Assim, devido ao viés associado à falta de registro de temporalidade de amamentação das participantes deste estudo, torna-se inviável afirmar que, para elas, essa variável represente fator de risco.

Outrossim, no momento do diagnóstico, 51,2% das pacientes encontravam-se na pré-menopausa, enquanto as demais estavam na pós-menopausa, equiparando-se aos resultados de Penha e Colaboradores³⁶. Nesse cenário, a literatura aponta a associação do perfil hormonal com o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres cuja menarca antecede os 12 anos e/ou a menopausa ocorre após os 55 anos de idade³⁵⁻³⁸. Contudo, na presente pesquisa, devido limitação associada a disponibilidade dos dados, impossibilitou-se avaliar a existência de menarca precoce e menopausa tardia.

Além do mais, o uso de terapia de reposição hormonal foi identificado em 30% das pacientes em pós menopausa, correspondendo a achados similares aos do estudo de Nahas e colaboradores que avaliou 157 pacientes diagnosticadas com câncer de mama nesse mesmo período³⁹. Em metanálise produzida pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, publicada na revista *The Lancet*, em 2019, baseada em estudos observacionais existentes entre 1992 e 2018, evidenciou-se que o regime combinado de estrogênio e progestogênio representa risco adicional ao desenvolvimento do carcinoma mamário quando comparado às outras formas de tratamento, além de que esse risco é diretamente proporcional à duração da terapia⁴⁰.

No tocante aos fatores prognósticos associados ao câncer de mama, o tipo histológico mais comumente evidenciado foi o carcinoma ductal invasivo (68,3%), seguido pelos tipos ductal in situ (17,1%) e lobular invasivo (12,2%). Krüger e colaboradores, ao avaliar pacientes atendidas em clínica escola de fisioterapia da Unisul, em Santa Catarina, identificaram tipos histológicos com incidência próximas às relatadas neste estudo⁴¹. Além deles, outros autores apontam o ductal invasivo como mais frequente na população feminina^{32,42}.

Em relação ao grau histológico, assim como Seidel e Ferraz, em estudo realizado com 194 pacientes diagnosticadas com câncer de mama no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie entre 2013 e 2018, os resultados aqui relatados indicam os tumores grau II como os mais incidentes, seguidos pelos grau III e, em minoria, grau I⁴³. Ademais, resultados similares foram identificados no estudo de Ayala e colaboradores, que perceberam ainda redução da sobrevida, no intervalo de dez anos, associada a menor diferenciação dos tumores⁴⁴.

Na análise imunohistoquímica dos cânceres investigados, houve predominância do tipo molecular luminal B (51,2%), sendo o luminal B-HER2 negativo o mais frequente. Souza e colaboradores, ao traçar o perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em serviço no estado de Pernambuco, identificaram incidência de 53,45% para luminal B, dos quais os mais frequentes eram HER2 negativos, aproximando seus resultados dos aqui encontrados¹⁷. Além do mais, identificou-se como segundo mais incidente o triplo negativo, divergindo de estudos que o apontaram como um dos tipos moleculares menos frequente na populações estudadas^{17,45}.

Nesse cenário, biologicamente, os cânceres de mama triplo negativos são mais agressivos e apresentam maiores taxa de crescimento, riscos de recidiva e metástase quando comparado aos outros subtipos⁴⁶. Ademais, por não expressarem receptores para estrogênio e progesterona, além de serem HER2 negativos, esses tumores constituem um desafio terapêutico visto a não responsividade à terapia hormonal e ao tratamento anti-HER2^{46,47}. Assim, devido suas características morfológicas e clínicas, esse subtipo molecular está associado a mal prognóstico⁴⁸.

Outrossim, estudos demonstram que os triplos negativos são caracterizados por maior incidência em pacientes com idade inferior a 50 anos, alto número de paridade, que fazem uso de anticoncepcionais orais antes dos 40 anos, sem histórico de amamentação, com aumento de peso corporal e síndrome metabólica, além de possuírem relação com mutações nos genes BRCA, sendo mais frequentemente associadas àquelas em BRCA1.^{46,48,49}

Nesse sentido, embora não tenha sido evidenciado significância estatística entre classificação molecular e as demais variáveis, excetuando-se o antecedente familiar descrito posteriormente, o presente estudo identificou predominância de cânceres de mama diagnosticados na 5ª década de vida, além da presença de duas ou mais paridades em mais da metade das participantes. Além disso, antecedente familiar prévio para o carcinoma mamário esteve presente em 41% das pacientes, demonstrando possível caráter hereditário relacionado

ao desenvolvimento desses tumores. Diante disso, os triplos negativos como segundo tipo molecular mais frequentes podem estar associados à presença desses fatores de risco que corroboram ao aumento da incidência na população investigada.

No que tange a correlação entre os aspectos clinicopatológicos e marcadores prognósticos das participantes da pesquisa, o antecedente familiar positivo para câncer de mama e a graduação histológica do tumor apresentaram importante relação, justificadas por um valor de $p=0,001$, demonstrando tendência a maior grau histológico quando história familiar positiva (Tabela 3). Nesse sentido, Arpino e colaboradores, em estudo conduzido na Itália, ao avaliarem as características tumorais e prognósticas em câncer de mama familiar, identificaram tendência para que tumores associados a mutações genéticas, BRCA1 e BRCA2 positivos, sejam mais frequentemente poucos diferenciados⁵⁰. Além disso, outros estudos revelaram resultados afins e apontaram, ainda, nesses cânceres, maior taxa de proliferação⁵¹.

Outrossim, a história familiar positiva para carcinoma mamário também apresentou correlação significativa com a classificação molecular, indicando uma maior probabilidade de tipo luminal B quando existir antecedente na família para esse tipo de neoplasia. Em estudo conduzido na Dinamarca, Martin e colaboradores, avaliaram a correlação entre os subtipos moleculares e as mutações genéticas, de transmissão familiar, que podem levar ao desenvolvimento do câncer de mama. Nesse aspecto, eles identificaram maior suscetibilidade a desenvolverem o tipo luminal B àquelas pacientes portadoras de mutação BRCA2⁵². Contudo, devido viés associado a não realização de sequenciamento genético para identificação de mutação, torna-se inviável afirmar que a relação evidenciada no presente estudo seja em decorrência de mutação no gene BRCA2.

Nesse contexto, o presente estudo possibilitou caracterizar o perfil clínico das pacientes portadoras de câncer de mama, identificando possíveis fatores de risco a que elas foram expostas. Além disso, as características histopatológicas dos tumores foram descritas, demonstrando maior incidência de carcinomas ductais invasivos e de tumores grau II. Ademais, através da imunohistoquímica, detectou-se o subtipo molecular luminal B como mais frequente, seguido pelo triplo negativo. Por fim, observou-se correlação estatisticamente significativa entre antecedente familiar com grau histológico e com a classificação molecular.

REFERENCIAS

- 1 Pereira VC, de Oliveira PAF. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). *Perspectivas futuras para a cura do câncer. Brazilian J Phys Ther* 2019; 2: 1105–1124.
- 2 Abul K. ABBAS AHL. *Robbins Patologia Básica - 9ª Edição*. 2015.
- 3 INCA. *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva*. Rio de Janeiro, 2019.
- 4 Souza NHA, Falcão LMN, Nour GFA, Brito JO, Castro MM, de Oliveira MS. Câncer De Mama Em Mulheres Jovens: Estudo Epidemiológico FalcãoNo Nordeste Brasileiro. *SANARE - Rev Políticas Públicas* 2018; 16: 60–67.
- 5 Coelho AS, Santos MAS, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. *Rev Bras Análises Clínicas* 2018; 50: 17–21.
- 6 De Aquino RGF, Vasques PHD, Cavalcante DIM, Oliveira ALS, de Oliveira BMK, Pinheiro LGP. Carcinoma ductal invasor: Relação de características anatomopatológicas com a presença de metástases axilares em 220 casos. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44: 163–170.
- 7 Ducatt DFZC. Principais fatores imunohistoquímicos prognósticos e preditivos no câncer de mama: estudo retrospectivo de coorte. *Mastology* 2020; 30: e20190024.
- 8 Almeida RJ. *Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de mama no Estado de São Paulo*. Repositório Inst Unesp 2019.
- 9 Rocha HZ, Manica GCM, de Noronha L, Ramos EAS, Klassen G. Análise comparativa do perfil histopatológico e epidemiológico dos carcinomas ductal e lobular da mama diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2008 e 2013. 2013; 30: 78–86.
- 10 Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. *Molecular Classification of Breast Cancer*. *PET Clin* 2018; 13: 325–338.
- 11 Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. *Histological types of breast cancer: How special*

- are they? *Mol Oncol* 2010; 4: 192–208.
- 12 Natal RA. Aplicação da microscopia por geração de segundo-harmônico na avaliação do câncer de mama. 2017.
 - 13 Abreu E, Koifman RJ, Fanqueiro AG, Gerardin M, Land P, Koifman S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil , 1988 – 1990. *Cad Saúde Coletiva* 2012; 20: 305–13.
 - 14 WHO. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. 2019.
 - 15 Barbieri AL, Fadare O, Fan L, Singh H, Parkash V. Breast Cancer prognostic Factors in the Digital Era: Comparison of Nottingham Grade using Whole Slide Images and Glass Slides. *J Pathol Inform* 2018.
 - 16 Paiva CB. Associação da expressão do Ki67 e Linfonodos axilares metastáticos com a sobrevida livre de doença no câncer de mama invasivo. 2016.
 - 17 Pacheco SJL, Giselly L, Oliveira M, Gomes Da Silva C, Peres AL. Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano. 2019; 2: 38–46.
 - 18 Cirqueira MB, Moreira MARM, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina* 2011; 39: 499–503.
 - 19 Febrasgo. Brasil estima 66 mil novos casos de câncer de mama até o final do ano. FEBRASGO 2020; 13. <https://www.febrasgo.org.br/en/concursos/duvidas-frequentes/item/1152-brasil-estima-66-mil-novos-casos-de-cancer-de-mama-ate-o-final-do-ano>.
 - 20 Matos SEM, Rabelo MRG, e Peixoto MC. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020 / Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. *Brazilian J Heal Rev* 2021; 4: 13320–13330.
 - 21 Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC, Schirmer J. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online* 2017; 9: 473–479.
 - 22 Pasqualini B, Girardi LL, Martins FV, Reckziegel JCL. Perfil Das Pacientes Com Câncer

- De Mama Atendidas Em Um Serviço De Referência Da Serra Catarinense / Profile of Breast Cancer Patients Attended in a Catarinense Reference Service. *Brazilian J Dev* 2021; 7: 11463–11474.
- 23 Correa FHRC. Perfil Epidemiológico Das Pacientes Com Câncer De Mama Submetidas a Quimioterapia Neoadjuvante Em Um Hospital De São Luis-Ma. *Rev Patol do Tocantins* 2018; 5: 21–24.
- 24 Castralli HA, Bayer VML. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. *Brazilian J Heal Rev Síndrome* 2019; 2: 2205.
- 25 Barboza RS, Ferreira JK R, Faustino RS, Júnior LSS. O câncer de mama no Rio Grande do Norte, um estudo retrospectivo: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico. 2012; 27: 109–116.
- 26 INCA. Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3rd ed. Rio de Janeiro, 2008.
- 27 INCA. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. 2009.
- 28 Ministério da Saúde. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2013.
- 29 Silva DRD, Silva LK, Fonseca CSM. Câncer de mama em mulheres jovens: uma avaliação do perfil clínico-epidemiológico e molecular em um centro de tratamento especializado. *Brazilian J Heal Rev* 2019; 2: 6076–6087.
- 30 Costa AGS, Vaz GL, Lima MH, Lemos LA, Veira FA. Neoplasia Mamária Na Cidade De Valença (Rj): Estudo De 2009 a 2014. *razilianJournal Surg Clin Res BJSCR* 2017; Vol.19,n.1.
- 31 INCA. Câncer de mama - versão para Profissionais de Saúde. Inst Nac do Câncer - INCA 2020; : 1–6.
- 32 Farina A, de Almeida LLR, de Paula LEJ, Medeiros RV, Silva MR, Somavilla SB. Perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imunohistoquímico das pacientes com câncer de mama em Cuiabá (MT). *Rev Bras Mastol* 2017; 27: 26–31.
- 33 Felden JBB, Figueiredo ACL. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Cien Saude Colet* 2011; 16: 2425–2433.

- 34 Odete F, Rodrigues S, Silveira JVF, Costa MS, Torres N, Faria IM De. Amamentação na prevenção do câncer de mama : revisão de literatura Breastfeeding in breast cancer prevention : literature review Lactancia en la prevención del cáncer de mama : revisión de la literatura. 2021; 18: 1–8.
- 35 Jerônimo AFA, Freitas ÂGQ, Weller M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: An integrative revision of Latin American studies. Cienc e Saude Coletiva 2017; 22: 135–149.
- 36 da Penha NS, Batista NDE, Pantoja ACC, de Oliveira AEM, Ferraz CS, Vieira ACS. Perfil sócio demográfico e possíveis fatores de risco em mulheres com câncer de mama: Um retrato da Amazônia. Rev Ciencias Farm Basica e Apl 2013; 34: 579–584.
- 37 Braga MA, Silva GRL, Severino DF, Nascimento RSTR do. Câncer De Mama: Uma Avaliação Dos Fatores De Risco Obstétrico E Dos Fatores De Proteção. 2017; 3322: 3222.
- 38 INCA. Fatores de risco câncer de mama. INCA 2019.
- 39 Nahas EAP, Lindsey SC, Uemura G, Nahas-Neto J, Dalben I, Véspoli HDL et al. Influência da terapêutica hormonal prévia sobre os indicadores de prognóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Ginecol e Obs 2005; 27: 112–117.
- 40 Group C, Cancer B. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019; 394: 1159–1168.
- 41 Kruger E, Mariotti E, Dias M. Perfil Epidemiológico das pacientes com câncer de mama atendidas na clínica escola de fisioterapia da Unisul-Palhoça/SC. Angew Chemie Int Ed 6(11), 951–952 2017.
- 42 Santos JCM, Silva CM, Teixeira JJV, De Peder LD. Perfil epidemiológico e clínico de mulheres com câncer de mama na região oeste do paraná. Rev Bras Ciências da Saúde 2019; 23: 449–458.
- 43 Seidel CEF, Ferraz MCO. Correlação epidemiológica e clínica em pacientes diagnosticadas com Câncer de Mama em Hospital Universitário. Angew Chemie Int Ed 6(11), 951–952 2021.
- 44 Ayala ALM, dos Anjos JC, Cassol GA, Höfelmann DA. Sobrevida em 10 anos em

- mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. *Cienc e Saude Coletiva* 2019; 24: 1537–1550.
- 45 Raffo CC, Hubie DP, Zanini GL, Abdul-Hak LP, Botogoski SR. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. *Arq Médicos dos Hosp e da Fac Ciências Médicas da St Casa São Paulo* 2018; 62: 139–145.
- 46 Pinto MB. *Carcinoma de mama triplo negativo: correlações e terapêutica*. 2019.
- 47 Zóia MAP, Goulart LR, Vecchi L. Estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer de mama triplo negativo: novos alvos moleculares e design de drogas. *Pap Knowl Towar a Media Hist Doc* 2020; : 12–26.
- 48 Martins LC, Rezende RMD, Cordeiro JABL, et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. *Rev Bras Mastol* 2017; 27: 8–14.
- 49 Rossoni ESS, Hércules MB, Oliveira JC de, Souza AAR de, Rossoni H de CM. Perfil Molecular Do Câncer De Mama Triplo Negativo: Uma Revisão Sistemática / Molecular Profile of Negative Triple Breast Cancer: a Systematic Review. *Brazilian J Dev* 2020; 6: 82283–82303.
- 50 Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 1–8.
- 51 Van Der Groep P, Van Der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol* 2011; 34: 71–88.
- 52 Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænholm AV, Bak M, Lykkesfeldt AE et al. Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS One* 2013.

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Imunohistoquímica no Câncer de Mama: relação entre marcadores prognósticos e fatores clinicopatológicos em pacientes de cidade do sul maranhense

Pesquisador: Eveline Brandão Madeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44767121.8.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.721.147

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: Câncer é uma condição clínica de prevalência significativa no cenário mundial, representada por um conjunto de doenças cuja principal característica é a proliferação desordenada de células. Dentre seus diferentes tipos, o câncer de mama é destaque devido suas elevadas taxas de incidência e mortalidade na população feminina. Essa doença possui etiologia multifatorial cujo risco de desenvolvimento está associado a fatores internos, como aspectos genéticos, reprodutivos e hormonais, idade, nuliparidade e outros; além de externos que compreendem exposição ambiental, uso de terapias de reposição hormonal e anticoncepcionais orais. A severidade de agressão pelo tumor está diretamente associada às suas características clínicas e patológicas. Ademais, fatores prognósticos, como a classificação histológica do tumor, o grau histológico e seu padrão molecular, constituem marcadores mensuráveis associados à sobrevida global que possibilitam estimar o curso clínico da doença, contemplando o risco de recidiva, progressão ou óbito. **JUSTIFICATIVA:** No Brasil, o câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer na população feminina. Os perfis clínicos das pacientes, além das características histológicas dos tumores representam aspectos associados à severidade de acometimento pelo tumor. Desse modo, visto a possibilidade de traçar esses perfis e mensurar os marcadores prognósticos relacionados com a doença, o presente estudo fornece insumos para melhor compreensão acerca do comportamento da patologia e da correlação entre esses fatores. **OBJETIVO GERAL:** Identificar a correlação entre os marcadores prognósticos do câncer de mama e

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



Continuação do Parecer: 4.721.147

os fatores clínico patológicos em pacientes de cidade do sul maranhense. **METODOLOGIA:** Trata-se de estudo epidemiológico, observacional, analítico, transversal, retrospectivo, de caráter quantitativo, em que serão avaliados os laudos de pacientes submetidos aos exames anatomopatológico e imunohistoquímico para Câncer de Mama no Laboratório HISTOPATH, em Imperatriz-MA, nos períodos entre agosto de 2019 e novembro de 2020. Os dados anatomopatológicos avaliados compreendem a classificação histológica do tumor, além da sua graduação, considerando a classificação de Notthingam. Ademais, imunohistoquímica fornecerá dados acerca da classificação molecular do tumor, através da análise da presença de receptores hormonais de estrogênio e progesterona, superexpressão de HER-2 e do antígeno ki-67. Através de software específico de análise de estatística, SPSS v22, será possível identificar as possíveis correlações existentes entre os dados coletados. **RESULTADOS ESPERADOS:** Espera-se evidenciar a correlação existente entre os marcadores prognósticos e fatores clinicopatológicos em pacientes portadoras de câncer de mama.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a correlação entre os marcadores prognósticos do câncer de mama e os fatores clínico patológicos em pacientes de cidade do sul maranhense. **Objetivo Secundário:** Identificar os marcadores prognósticos do câncer de mama de pacientes submetidas à avaliação no Laboratório HISTOPATH. Constatar os aspectos clinicopatológicos das pacientes avaliadas. Correlacionar os marcadores prognósticos identificados com os aspectos clínico patológicos dessas pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo o Conselho Nacional de Saúde, qualquer pesquisa que envolva seres humanos apresenta riscos de diferentes tipos e gradações. Desse modo, nessa pesquisa, objetiva-se reduzi-los aos menores possíveis. Considerando-se que a pesquisa se trata de um estudo observacional, analítico retrospectivo, cujos dados utilizados serão advindos de laudos médicos e informações clínicas disponíveis na instituição, além de ser uma pesquisa em que não serão utilizados materiais biológicos ou realizadas intervenções, os riscos aos envolvidos serão baixos, visto o não acesso direto a eles. No entanto, ainda é possível identificar possíveis riscos substanciais associados a privacidade e confidencialidade de informações extraídas dos laudos médicos relacionadas aos participantes. Para que esses sejam minimizados, os pesquisadores responsáveis pelo estudo asseguram os direitos dos envolvidos na pesquisa, conforme a Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e se responsabilizam pela utilização dos dados de acordo com

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 4.721.147

documentação disposta em Anexo.

Benefícios:

Embora não exista benefício direto ao participante, a sua participação no estudo contribuirá, potencialmente, para aperfeiçoamento do conhecimento científico acerca do câncer de mama, favorecendo o desenvolvimento social. Assim, haverá benefício indireto para a comunidade, uma vez que será possível estabelecer estratégias de promoção de saúde e qualidade de vida através de medidas educacionais e conscientizadoras desenvolvidas com o resultado da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta bem elaborada e com todos os elementos necessários ao seu pleno desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatórios foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1709255.pdf	13/05/2021 14:19:22		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	13/05/2021 14:15:16	MARCOS TEODORO VIANA	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	13/05/2021 14:14:46	MARCOS TEODORO VIANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	13/05/2021 14:12:59	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.docx	13/05/2021 14:08:19	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bacanga

CEP: 65.080-805

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO - UFMA



Continuação do Parecer: 4.721.147

Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE E ESCLARECIDO.docx	13/05/2021 14:08:19	MARCOS TEODORO VIANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	IMUNOHISTOQUIMICA NO CANCER DE MAMA_RELACAO_ENTRE_MARCADORES_PROGNOSTICOS_E_FATORES_CLINICOPATOLOGICOS_EM_PACIENTES_DE_CIDADE_DO_SUL_MARANHENSE.docx	21/03/2021 10:30:55	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	IMUNOHISTOQUIMICA NO CANCER DE MAMA_RELACAO_ENTRE_MARCADORES_PROGNOSTICOS_E_FATORES_CLINICOPATOLOGICOS_EM_PACIENTES_DE_CIDADE_DO_SUL_MARANHENSE.pdf	21/03/2021 10:30:39	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_NA_UTILIZACAO_DOS_DADOS_DIVULGACAO_E_PUBLICACAO_DOS_RESULTADOS_DA_PESQUISA.pdf	21/03/2021 10:29:26	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Do_TCLE.pdf	21/03/2021 10:26:18	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_FIEL_DEPOSITARIO.pdf	21/03/2021 10:25:03	MARCOS TEODORO VIANA BRITO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto.pdf	21/03/2021 10:18:47	MARCOS TEODORO VIANA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 19 de Maio de 2021

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bacanga **CEP:** 65.080-805
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Normas de Submissão – Cadernos de Saúde Pública

ISSN (Impresso) 0102-311X

ISSN (online) 1678-4464

INSTRUÇÃO PARA OS 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 critério 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 (Leia mais).

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais). 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) (Leia mais).

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 Ensaios 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).

INFORMAÇÕES PARA SUBMISSÃO

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/aceso/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/aceso/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 (Leia mais).

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. As Figuras podem ter até 17cm de largura. 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. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.

CONFECÇÃO DO ARTIGO – Pesquisa Etiológica/Artigos quantitativos

Resumo

Um resumo deve conter fundamentalmente os objetivos do estudo, uma descrição básica dos métodos empregados, os principais resultados e uma conclusão.

A não ser quando estritamente necessário, evite usar o espaço do resumo para apresentar informações genéricas sobre o estado-da-arte do conhecimento sobre o tema de estudo, estas devem estar inseridas na seção de Introdução do artigo.

Na descrição dos métodos, apresente o desenho de estudo e priorize a descrição de aspectos relacionados à população de estudo, informações básicas sobre aferição das variáveis de interesse central (questionários e instrumentos de aferição utilizados) e técnicas de análise empregadas.

A descrição dos resultados principais deve ser priorizada na elaboração do Resumo. Inclua os principais resultados quantitativos, com intervalos de confiança, mas seja seletivo, apresente apenas aqueles resultados essenciais relacionados diretamente ao objetivo principal do estudo.

Na conclusão evite jargões do tipo “mais pesquisas são necessárias sobre o tema”, “os resultados devem ser considerados com cautela” ou “os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção”. No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo.

Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

Introdução

Na Introdução do artigo o autor deve, de forma clara e concisa, indicar o estado do conhecimento científico sobre o tema em estudo e quais as lacunas ainda existentes que justificam a realização da investigação. Ou seja, descreva o que já se sabe sobre o assunto e por que a investigação se justifica. É na Introdução que a pergunta de investigação deve ser claramente enunciada. É com base nessa pergunta que também se explicita o modelo teórico.

Para fundamentar suas afirmações é preciso escolher referências a serem citadas. Essas referências devem ser artigos originais ou revisões que investigaram diretamente o problema em questão. Evite fundamentar suas afirmações citando artigos que não investigaram diretamente o problema, mas que fazem referência a estudos que investigaram o tema empiricamente. Nesse caso, o artigo original que investigou diretamente o problema é que deve ser citado. O artigo não ficará melhor ou mais bem fundamentado com a inclusão de um número grande de referências. O número de referências deve ser apenas o suficiente para que o leitor conclua que são sólidas as bases teóricas que justificam a realização da investigação.

Se for necessário apresentar dados sobre o problema em estudo, escolha aqueles mais atuais, de preferência obtidos diretamente de fontes oficiais. Evite utilizar dados de estudos de caráter local, principalmente quando se pretende apresentar informações sobre a magnitude do problema. Dê preferência a indicadores relativos (por exemplo, prevalências ou taxas de incidência) em detrimento de dados absolutos.

Não é o tamanho da Introdução que garante a sua adequação. Por sinal, uma seção de Introdução muito longa provavelmente inclui informações pouco relevantes para a compreensão do estado do conhecimento específico sobre o tema. Uma Introdução não deve rever todos os aspectos referentes ao tema em estudo, mas apenas os aspectos específicos que motivaram a realização da investigação. Da mesma forma, não há necessidade de apresentar todas as lacunas do conhecimento sobre o tema, mas apenas aquelas que você pretende abordar por meio de sua investigação.

Ao final da seção de Introdução apresente de forma sucinta e direta os objetivos da investigação. Sempre que possível utilize verbos no infinitivo, por exemplo, “descrever a prevalência”, “avaliar a associação”, “determinar o impacto”.

Métodos

A seção de Métodos deve descrever o que foi planejado e o que foi realizado com detalhes suficientes para permitir que os leitores compreendam os aspectos essenciais do estudo, para julgarem se os métodos foram adequados para fornecer respostas válidas e confiáveis e para avaliarem se eventuais desvios do plano original podem ter afetado a validade do estudo.

Inicie esta seção apresentando em detalhe os principais aspectos e características do desenho de estudo empregado. Por exemplo, se é um estudo de coorte, indique como esta coorte foi concebida e recrutada, características do grupo de pessoas que formam esta coorte, tempo de seguimento e status de exposição. Se o pesquisador realizar um estudo caso-controle, deve descrever a fonte de onde foram selecionados casos e controles, assim como as definições utilizadas para caracterizar indivíduos como casos ou controles. Em um estudo seccional, indique a população de onde a amostra foi obtida e o momento de realização do inquérito. Evite caracterizar o desenho de estudo utilizando apenas os termos "prospectivo" ou "retrospectivo", pois não são suficientes para se obter uma definição acurada do desenho de estudo empregado.

No início desta seção indique também se a investigação em questão é derivada de um estudo mais abrangente. Nesse caso, descreva sucintamente as características do estudo e, se existir, faça referência a uma publicação anterior na qual é possível encontrar maiores detalhes sobre o estudo.

Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados. Esses são dados importantes para o leitor avaliar aspectos referentes à generalização dos resultados da investigação. Sugere-se indicar todas as datas relevantes, não apenas o tempo de seguimento. Por exemplo, podem existir datas diferentes para a determinação da exposição, a ocorrência do desfecho, início e fim do recrutamento, e começo e término do seguimento.

Descreva com detalhes aspectos referentes aos participantes do estudo. Em estudos de coorte apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Especifique também os procedimentos utilizados para o seguimento, se foram os mesmos para todos os participantes e quão completa foi a aferição das variáveis. Se for um estudo de coorte pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Em estudos caso-controle apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os critérios utilizados para identificar, selecionar e definir casos e controles. Indique os motivos para a seleção desses tipos de casos e controles. Se for um estudo caso-controle pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso. Em estudos seccionais, apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.

Defina de forma clara e objetiva todas as variáveis avaliadas no estudo: desfechos, exposições, potenciais confundidores e modificadores de efeito. Deixe clara a relação entre modelo teórico e definição das variáveis. Sempre que necessário, apresente os critérios diagnósticos. Para cada variável forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos de aferição (mensuração) utilizados. Quando existir mais de um grupo de comparação, descreva se os métodos de aferição foram utilizados igualmente para ambos.

Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vieses. Nesse momento, deve-se descrever se os autores implementaram algum tipo de controle de qualidade na coleta de dados, e se avaliaram a variabilidade das mensurações obtidas por diferentes entrevistadores/aferidores.

Explique com detalhes como o tamanho amostral foi determinado. Se a investigação em questão utiliza dados de um estudo maior, concebido para investigar outras questões, é necessário avaliar a adequação do tamanho da amostra efetivo para avaliar a questão em foco mediante, por exemplo, o cálculo do seu poder estatístico.

Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Indique se algum tipo de transformação (por exemplo, logarítmica) foi utilizada e por quê. Quando aplicável, descreva os critérios e motivos usados para categorizá-las.

Descreva todos os métodos estatísticos empregados, inclusive aqueles usados para controle de confundimento. Descreva minuciosamente as estratégias utilizadas no processo de seleção de variáveis para análise multivariada. Descreva os métodos usados para análise de subgrupos e interações. Se interações foram avaliadas, optou-se por avaliá-las na escala aditiva ou multiplicativa? Por quê? Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data"). Em estudos de coorte indique se houve perdas de seguimento, sua magnitude e como o problema foi abordado. Algum tipo de imputação de dados foi realizado? Em estudos caso-controle pareados informe como o pareamento foi considerado nas análises. Em estudos seccionais, se indicado, descreva como a estratégia de amostragem foi considerada nas análises. Descreva se foi realizado algum tipo de análise de sensibilidade e os procedimentos usados.

Resultados

A seção de Resultados deve ser um relato factual do que foi encontrado, devendo estar livre de interpretações e ideias que refletem as opiniões e os pontos de vista dos autores. Nesta seção, deve-se apresentar aspectos relacionados ao recrutamento dos participantes, uma descrição da população do estudo e os principais resultados das análises realizadas.

Inicie descrevendo o número de participantes em cada etapa do estudo (exemplo: número de participantes potencialmente elegíveis, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). A seguir descreva os motivos para as perdas em cada etapa. Apresente essas informações separadamente para os diferentes grupos de comparação. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama mostrando o fluxo dos participantes nas diferentes etapas do estudo.

Descreva as características sociodemográficas e clínicas dos participantes e informações sobre exposições e potenciais variáveis confundidoras. Nessas tabelas descritivas não é necessário apresentar resultados de testes estatísticos ou valores de p .

Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Se necessário, use uma tabela para apresentar esses dados.

Em estudos de coorte apresente os tempos total e médio (ou mediano) de seguimento. Também pode-se apresentar os tempos mínimo e máximo, ou os percentis da distribuição. Deve-se especificar o total de pessoas-anos de seguimento. Essas informações devem ser apresentadas separadamente para as diferentes categorias de exposição.

Em relação ao desfecho, apresente o número de eventos observados, assim como medidas de frequência com os respectivos intervalos de confiança (por exemplo, taxas de incidência ou incidências acumuladas em estudos de coorte ou prevalências em estudos seccionais). Em estudos caso-controle, apresente a distribuição de casos e controles em cada categoria de exposição (números absolutos e proporções).

No que tange aos resultados principais da investigação, apresente estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, com os seus respectivos intervalos de confiança. Quando estimativas ajustadas forem apresentadas, indique quais variáveis foram selecionadas para ajuste e quais os critérios utilizados para selecioná-las. Nas situações em que se procedeu a categorização de variáveis contínuas, informe os pontos de corte usados e os limites dos intervalos correspondentes a cada categoria. Também pode ser útil apresentar a média ou mediana de cada categoria.

Quando possível, considere apresentar tanto estimativas de risco relativo como diferenças de risco, sempre acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança.

Descreva outras análises que tenham sido realizadas (por exemplo, análises de subgrupos, avaliação de interação, análise de sensibilidade).

Dê preferência a intervalos de confiança em vez de valores de p . De qualquer forma, se valores de p forem apresentados (por exemplo, para avaliar tendências), apresente os valores observados (por exemplo, $p = 0,031$ e não apenas uma indicação se o valor está acima ou abaixo

do ponto crítico utilizado - exemplo, $>$ ou $<$ que 0,05). Lembre-se que os valores de p serão sempre acima de zero, portanto, por mais baixo que ele seja, não apresente-o como zero ($p = 0,000$) e sim como menos do que um certo valor ($p < 0,001$).

Evite o uso excessivo de casas decimais.

Discussão

A seção de Discussão deve abordar as questões principais referentes à validade do estudo e o seu significado em termos de como os seus resultados contribuem para uma melhor compreensão do problema em questão.

Inicie sintetizando os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo. Não deve-se reproduzir os dados já apresentados na seção de Resultados, apenas ajudar o leitor a recordar os principais resultados e como eles se relacionam com os objetivos da investigação.

Discuta as limitações do estudo, particularmente as fontes potenciais de viés ou imprecisão, discutindo a direção e magnitude destes potenciais vieses. Apresente argumentos que auxiliem o leitor a julgar até que pontos esses potenciais vieses podem ou não afetar a credibilidade dos resultados do estudo.

O núcleo da seção de Discussão é a interpretação dos resultados do estudo. Interprete cautelosamente os resultados, considerando os objetivos, as limitações, a realização de análises múltiplas e de subgrupos, e as evidências científicas disponíveis. Nesse momento, deve-se confrontar os resultados do estudo com o modelo teórico descrito e com outros estudos similares, indicando como os resultados do estudo afetam o nível de evidência disponível atualmente.