

**UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**ANNE CRISTINA CONCEIÇÃO DOS SANTOS**

**MIELOMA MÚLTIPLO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

**GOIÂNIA**

**2014**

**ANNE CRISTINA CONCEIÇÃO DOS SANTOS**

**MIELOMA MÚLTIPLO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciências da  
Saúde da Universidade Paulista, Campus  
Flamboyant, como requisito para  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. Msc. MARIANA FÉLIX S. PRUDENTE**

**GOIÂNIA**

**2014**

## SUMÁRIO

Mieloma Múltiplo: diagnóstico e tratamento .....	1
Resumo .....	2
Abstract .....	2
Introdução .....	3
Revisão da Literatura .....	4
<i>Manifestações clínicas</i> .....	4
Diagnóstico e exames correlatos.....	5
<i>Tratamento</i> .....	6
Discursão.....	8
Conclusão .....	9
Referências .....	10
Normas para publicação na Revista do Instituto de Ciências da Saúde .....	12

**Mieloma Múltiplo: diagnóstico e tratamento****Multiple Myeloma: diagnosis and treatment****Mieloma Múltiplo: diagnóstico e tratamento**

Anne Cristina Conceição dos Santos,<sup>1</sup>Xisto Sena Passos,<sup>2</sup>Mariana Félix de Souza Prudente<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluna do curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP. <sup>2</sup>Mestre em Neurociências. Professor Adjunto do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista. Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Professor Titular do Curso de Biomedicina da Universidade Paulista - UNIP. <sup>3</sup>Biomédica pela Universidade Federal de Goiás. Mestre em Medicina Tropical área de concentração Imunologia pela Universidade Federal de Goiás. Professora do curso de Biomedicina da Universidade Paulista – UNIP.

Endereço do autor para correspondência: Xisto Sena Passos – Rua T-37 nº 3486, Ap. 101 Ed. Cayman Setor Bueno, Goiânia – GO. Cep. 74230-022. Cel. (62) 8100-5606. Email: xisto.sena@gmail.com

Área temática: Hematologia Clínica

Declaração de conflitos de interesse: Declaramos que não existem conflitos de interesse entre os autores quanto a publicação deste artigo.

## Resumo

Caracterizada pela proliferação de um linfócito B clonal o Mieloma Múltiplo (MM), cuja etiologia é desconhecida, é uma neoplasia da medula óssea de forma que a célula alterada é o plasmócito. Esta revisão tem por objetivo abordar os progressos verificados no domínio do diagnóstico e do tratamento do Mieloma, para isso foi realizado buscas a partir de descritores da literatura por meio de pesquisa na Lilacs, Medline, e SciELO. O plasmócito é responsável pela produção das imunoglobulinas, proteínas que participam do nosso sistema de defesa produzidas por este tipo de células neoplásicas. O diagnóstico requer a presença de imunoglobulinas monoclonal no soro ou na urina, sendo concluído pela imunofenotipagem por citometria de fluxo. Pode também ser realizado por imagem, através de tomografia computadorizada, e ressonância magnética. Seu tratamento é feito através de sessões de quimioterapia e deve ser iniciado imediatamente em pacientes sintomáticos. É indicado aos indivíduos com até 65 anos, o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas. As células aberrantes estão presentes na maioria dos casos de mieloma múltiplo, logo a imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma excelente ferramenta para distinguir células plasmáticas normais dos plasmócitos mielomatosos.

**Descritores:** Mieloma Múltiplo, plasmócitos, imunoglobulina, imunofenotipagem por citometria de fluxo.

## Abstract

Characterized by the proliferation of a B lymphocyte clonal multiple myeloma (MM), whose etiology is unknown, it's a cancer of the bone marrow, ahead of this, the transmuted cell is plasma cell. The presente essay aims to talk about the checked progress in the field of diagnosis and treatment of MM, for this, it was fulfilled searches from the literature described through research in the Lilacs, Medline and SciELO. The plasma cell is responsible for production of immunoglobulins, proteins that participate in our defense system produced by this kind of neoplastic cells. Diagnosis requires the presence of monoclonal immunoglobulins in the serum or urine, being completed immunophenotyping by flow cytometric. It may also be accomplished by image, by computed

tomography, and magnetic resonance imaging. The treatment is done through chemotherapy sessions and should be started immediately in symptomatic patients. Individuals up to 65 years, is indicated autologous hematopoietic stem cell transplantation. The aberrant cells are present in most cases of MM, soon, the immunophenotyping by flow cytometry is an excellent tool to distinguish normal cells from myelomatous plasma.

**Descriptors:** multiple myeloma, plasma cells, immunoglobulins, immunophenotyping by flow cytometric.

## Introdução

Causada pela proliferação desordenada de um linfócito B clonal, o Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia da medula óssea de forma que a célula alterada é o plasmócito. O plasmócito é responsável pela produção das imunoglobulinas, proteínas que participam do nosso sistema de defesa<sup>1</sup>. É importante ressaltar que no mieloma, estas células plasmócitas sofrem alterações e aumentam em quantidade comprometendo o funcionamento da medula óssea na produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas<sup>1</sup>.

Homens são mais propícios a essa neoplasia do que mulheres, porém a diferença entre ambos não é significativa. Sua incidência é maior entre os 50 e 75 anos de idade, raramente antes dos 40 anos<sup>2</sup>. Pacientes com MM são classificados em: sintomáticos associados a sinais como insuficiência renal, hipercalcemia, lesões ósseas e anemia, ou assintomáticos caracterizados pela presença de algumas alterações laboratoriais sem repercussões clínicas<sup>1,2</sup>.

Seu diagnóstico pode ser realizado por exames laboratoriais de rotina, mielograma, por imagem por meio de tomografia computadorizada e também através da ressonância magnética a qual permite a visualização do tumor na medula óssea<sup>1</sup>. Seu tratamento é feito através de sessões de quimioterapia e deve ser iniciado imediatamente em pacientes sintomáticos. É indicado aos indivíduos com até 65 anos, o transplante autogênico de células tronco hematopoéticas. Este método não é recomendado para pacientes idosos, em virtude do elevado risco de morbidade e mortalidade<sup>1</sup>.

Será realizado uma breve revisão sobre o Mieloma Múltiplo, com o objetivo de abordar os principais métodos diagnóstico, analisando os tratamentos mais indicados para essa neoplasia. Devido à variedade de transtornos orgânicos causados pela neoplasia e a não descoberta da cura, a sobrevida torna-se um desafio para este grupo de pacientes.

## **Revisão da Literatura**

Foi realizado um estudo de revisão de literatura do tipo descritivo, procurando descrever informações e situações a partir de dados primários. As buscas foram realizadas por meio de artigos científicos e revistas, em sites como: Lilacs, Medline, e SciELO. Foram inclusos estudos realizados nos últimos cinco anos.

### *Manifestações clínicas*

Fraqueza, dor óssea, hipercalcemia (devido à destruição óssea), são sintomas comuns no Mieloma Múltiplo, podendo-se observar lesões líticas, osteoporose e fraturas vertebrais<sup>2</sup>. É de extrema importância citar a amiloidose renal, que é uma doença sistêmica causada pela superprodução de imunoglobulinas monoclonais de cadeia leve que podem ser depositados nos variados tecidos e órgãos culminando com comprometimento sistêmico. A amiloidose é a complexidade que pode ocorrer em 5 a 10% dos pacientes com MM. Esse problema pode envolver o tecido cardíaco, rins, nervos, dentre outros. Pode haver alterações como a insuficiência renal, acometendo até 40% dos pacientes<sup>3</sup>.

O derrame pleural pode estar ligado ao MM, sendo primário ou secundário como complicações cardíacas, pulmonares e processos infecciosos. Vale ressaltar nos casos primários, que o derrame pleural acontece em 95% das vezes unilateral à esquerda, encontrando imunoglobulinas anormais e podendo demonstrar plasmocitomas atípicos no líquido pleural<sup>4</sup>. O exame do líquido revela-se um líquido exsudativo, aumento do DHL; glicose <5 mg/dL (VR: 70-100 mg/dL); leucocitose com diferencial de 70% neutrófilose e 30% linfócitos<sup>4</sup>.

Há também o comprometimento cutâneo associado ao mieloma múltiplo, ocorre entre 5 a 10% dos casos, onde são classificadas em lesões

inespecíficas que incluem amiloidose, pioderma gangrenoso, dermatose pustulosa subcórnea e escleromixedema<sup>5</sup> e lesões cutâneas específicas são os plasmocitomas secundários, ocorrendo a partir de lesões ósseas profundas por extensão direta para a pele, ou por dispersão hematógena. Geralmente estas ocorrem em difíceis fases da doença, como um espelho da excessiva carga tumoral<sup>6</sup>.

### *Diagnóstico e exames correlatos*

Na prática clínica quando se encontra em um indivíduo com suspeita de mieloma, são imprescindíveis os critérios a seguir: grande quantidade de plasmócitos na medula óssea ou sangue periférico (acima de 10%), presença sérica de imunoglobulina monoclonal<sup>2</sup>. O diagnóstico pode ser mais preciso por imagem, visualizando lesões osteolíticas, osteopenia, fraturas e esclerose óssea através de tomografia computadorizada, e também por meio da ressonância magnética a qual permite a visualização do tumor na medula óssea<sup>7</sup>.

Sendo assim são realizados como avaliação inicial exames de rotina como hemograma, a qual é visto em microscopia os plasmócitos, hemácias em Rouleaux e leucocitose. Há alteração na dosagem de hemoglobina, na maioria dos casos inferior a 10,0g/dL evidenciando anemia e trombocitopenia (plaquetas <150.000)<sup>8</sup>. Os valores de creatinina sérica encontram-se >2mg/dL apontando insuficiência renal ao diagnóstico. É de suma importância no comprometimento renal em casos de MM a hipercalcemia e hiperuricemia. A dosagem de cálcio sérico nesses pacientes varia de 5,0mg/dL a 15,1mg/dL e dosagem de ácido úrico variando entre 3,1mg/dL a 15,1mg/dL<sup>2,8</sup>.

A eletroforese de proteínas no soro e na urina serve como teste de rastreio e a imunofixação ajuda a determinar o tipo de cadeia leve ou pesada que as constituem e identificam a monoclonalidade das imunoglobulinas produzidas em excesso, já que esse exame permite a identificação de quantidades menores de proteína M, indicando então o aumento de um tipo de cadeia sugerindo uma expansão clonal<sup>9</sup>. A biópsia óssea e o mielograma também revelam-se importantes no diagnóstico de MM devido à quantificação dos plasmócitos no tecido.



A natureza monoclonal dos plasmócitos é estabelecida por meio da razão anormal entre as cadeias leves kappa e lambda das imunoglobulinas, determinada por imunofenotipagem por citometria de fluxo<sup>10</sup>. A imunofenotipagem no MM era feita com finalidades de pesquisas científicas, no entanto, com a descoberta de marcadores mais característicos que definem os plasmócitos mielomatosos (CD138, CD38, CD45, CD56, negatividade para CD19 e a restrição de cadeia leve  $\kappa$  ou  $\lambda$ ), tornou-se possível revelar a expressão dos antígenos de superfície e citoplasmáticos nos plasmócitos de pacientes com MM e diferenciar claramente os plasmócitos normais dos policlonais<sup>9</sup>.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma técnica a qual permite identificar e avaliar os antígenos celulares por meio da utilização de anticorpos monoclonais<sup>10</sup>. Baseia-se na mensuração de parâmetros morfológicos e funcionais de células, por meio da detecção da dispersão da luz e fluorescências emitidas por substâncias (fluorocromos) ligados a superfícies ou interior dessas células, quando interceptadas individualmente por uma fonte luminosa (laser) numa câmara especial. Vários constituintes celulares podem ser mensurados, simultaneamente, usando vários laser e diversos fluorocromos.

### *Tratamento*

Deve-se iniciar imediatamente o tratamento em doentes com MM sintomáticos. Nos casos assintomáticos apenas é recomendado à vigilância clínica de modo que a quimioterapia convencional precoce não vem mostrando qualquer impacto na sobrevivência dos pacientes<sup>1,10</sup>. O tratamento inicial depende do risco e da elegibilidade do indivíduo para quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células hematopoética<sup>9</sup>. Este método não é indicado para pacientes já idosos, devido grande ameaça de morbidade e mortalidade. São preferíveis células periféricas de que às medulares por apresentarem menos risco de contaminação por células neoplásicas, além de se assegurar com mais velocidade na medula<sup>11</sup>.

O tratamento inclui uma fase inicial de indução visando à redução do tamanho do tumor e a infiltração de plasmócitos na medula óssea<sup>10</sup>. Pacientes candidatos ao transplante devem ser preteridos no tratamento de indução, pois

os agentes alquilantes como o melfalano que vão tentar destruir as células neoplásicas do sangue periférico comprometendo assim sua colheita para posterior transplante. podendo ser aplicados múltiplos quimioterápicos.<sup>9,11</sup>.

Deste modo, utiliza-se a dexametasona juntamente com talidomida, que é um medicamento imunomodulatório, com efeitos na célula tumoral e no microambiente da medula óssea, importante no arsenal terapêutico do MM<sup>12</sup> como também a lenalidomida ou bortezomib, que substitui o esquema padrão composto pela dexametasona em combinação ou isolada com a vincristina e doxorubicina (VAD)<sup>9</sup>. Logo é feita a coleta das células hematopoéticas do sangue periférico, sendo posteriormente criopreservadas. Antes da infusão dessas células, é administrado um esquema de condicionamento com alta dose de melfalano. Alguns regimes de instigação pré-transplante levam a completa escassez de proteína M e contagem de plasmócitos inferior a 5%<sup>2,9</sup>.

O alotransplante constitui, efetivamente, o único tratamento potencialmente curativo no MM, cujo benefício resulta essencialmente do efeito enxerto-versus-mieloma e da ausência de contaminação por células tumorais. Contudo, a elevada taxa de mortalidade, causada pela doença do enxerto-versus-hospedeiro, representa uma limitação importante à aplicação desta modalidade<sup>11</sup>. As recidivas da doença ocorrem devido à incapacidade da quimioterapia de alta dose em erradicar as células neoplásicas. Desse modo, o tratamento de manutenção visa controlar a proliferação das células malignas residuais após o transplante<sup>9,11</sup>.

A talidomida como tratamento de manutenção do MM resultou numa melhoria das taxas de sobrevivência global (SG) e de intervalo livre de doença<sup>12</sup>. O uso prolongado deste fármaco associado a uma incidência elevada de neuropatia grave. Apesar do uso de esquemas de condicionamento de menor intensidade diminuir a mortalidade, verifica-se uma elevada taxa de progressão da doença e de recidiva. Segundo alguns estudos concluiu que o tratamento de manutenção com lenalidomida após o transplante, em doentes com idades inferiores a 65 anos, prolonga o intervalo livre de progressão e a sobrevida livre da doença, sem melhoria da SG. Contudo, pode complicar-se com mielotoxicidade e aumentar o risco de tromboembolismo e de segundas neoplasias malignas primárias<sup>9,11</sup>.

O transplante heterogênico pode sanar uma pequena quantidade dos

pacientes e, apesar de apresentar índice de sobrevida global de até cinco anos, é restrito pelo baixo número de doadores compatíveis<sup>9</sup>, uma vez que muitos desses pacientes não apresentam boas condições pulmonares, cardíacas e/ou renais. O transplante em que o doador é irmão do paciente mostrou-se o mais indicado, com até 15 anos de sobrevida. O tratamento mais tolerável aos pacientes com mieloma, faz-se a partir do uso de bifosfonatos, que impedem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, restringindo a dor óssea, a hipercalcemia e a incidência de fraturas, além de aparentemente apresentarem efeito antitumoral direto<sup>1,2,9</sup>. A eritropoetina pode ser administrada para a realização do tratamento da anemia (que geralmente melhora em resposta a quimioterapia), bem como para controle da insuficiência renal. São indicadas para tratamento das deformidades ósseas vertebrais a vertebroplastia e cifoplastia, que podem causar rupturas por compressão e são intensamente torturante<sup>7</sup>. Também pode ser efetuada vacinação contra pneumococos e antigripal, principalmente nos pacientes sujeito a tratamento mielossupressores<sup>9</sup>.

Embora os progressos tenham sido notáveis na última década, em parte devido ao procedimento sistemático do auto transplante (em doentes elegíveis) e mais recentemente ao uso dos novos fármacos, parece ainda haver um longo caminho a percorrer no sentido de otimizar a terapêutica desta patologia<sup>11</sup>.

## **Discussão**

O Mieloma Múltiplo é uma aberração neoplásica denominada por proliferação na medula óssea de um clone de células plasmáticas procedente das células B, com intrusão consecutiva do osso adjacente e de vários órgãos<sup>7</sup>. A produção exagerada e desnecessária de proteína monoclonal M que pode causar hiperviscosidade e insuficiência renal sendo a mais frequente malignidade óssea primária<sup>9</sup>. A gravidade clínica dependerá dos órgãos envolvidos.

Responsável por cerca de 1% das doenças malignas e aproximadamente 10% de todas as malignidades hematológicas sendo determinada por neoplasia de células B, geralmente evoluindo de uma fase assintomática pré-maligna de proliferação clonal, denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado, estando presente em mais de 3% da

população acima dos 50 anos e progredindo para malignidade em uma taxa de 1% ao ano<sup>13</sup>. A idade média dos pacientes é de 65 anos no momento do diagnóstico, esporadicamente acometendo indivíduos com idade menor que 40 anos, embora venha aumentando a incidência em pessoas mais jovens.

Dor óssea, fratura inclusive mandibular e úmero onde também há uma grande prevalência ou infecções ósseas, lesões osteolíticas, hipercalcemia (devido á destruição óssea)<sup>13,14</sup>, insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, síndrome da hiperviscosidade sanguínea, anemia grave, infecção recorrente e insuficiência cardíaca, são sintomas apresentados pelos pacientes estando frequentemente associada à terapêutica no passado ou amiloidose cardíaca<sup>9</sup>. A dor óssea é manifestada por 83,2% dos pacientes<sup>2</sup> e esta vinculada com outras queixas clínicas inespecíficas, como fraqueza e perda de peso, o que bastante atrapalha no diagnóstico. A astenia e a adinamia em consequência da anemia são igualmente comuns, assim como fraqueza, palidez da pele e mucosas, infecções pulmonares e urinárias recorrentes.

Há uma mudança significativa nos últimos anos tratando-se de aspectos infecciosos em pacientes com MM, com uma alta frequência de infecções fúngicas graves, como aspergilose e fusariose<sup>7</sup>. O controle de problemas infecciosos em portadores de MM requer uma atual e breve análise no tipo de tratamento ao qual o paciente se sujeitou. O tratamento geralmente inclui á combinação de altas doses de fármacos seguido de transplante de células tronco hematopoéticas e quimioterapia tradicional<sup>9</sup>.

## **Conclusão**

Embora o mieloma múltiplo seja uma doença que predomina idosos, ainda sim há uma relativa incidência de pacientes jovens sendo diagnosticados, o que vem preocupando bastante os hematologistas. As manifestações clínicas são mais evidentes quando 30% das células plasmáticas estão comprometidas pela doença. Frequentemente, a doença é descoberta numa avaliação clínica com aumento da concentração de substância nos exames de rotina como hemograma, cálcio, ureia creatinina e a imunofenotipagem por citometria de fluxo que vem ganhando um imenso valor

no monitoramento dessa neoplasia. Pacientes tratados com altas doses de quimioterapia seguido de transplante autogênico, vem sendo notado um maior tempo de remissão da doença. Logo é cabível um diagnóstico e tratamento o mais breve possível, já que não se sabe a causa nem mesmo a cura do mieloma múltiplo. Deste modo, o tratamento é iniciado para melhorar significativamente a qualidade de vida do paciente.

## Referências

1. Sucro LV, Silva JC, Gehlen WG. Mieloma Múltiplo: diagnóstico e tratamento. Rev Med Minas Gerais 2009; 19(1):58-62.
2. Silva RO, Brandão KM, Pinto PV, Faria RM, Lopes AF. Mieloma Múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev Bras Hematol Hemoter 2009; 31(2):63-68.
3. Peres LA, Segala EE, Padilha F, Moraes CF. Amiloidose renal secundária ao mieloma múltiplo: Relato de caso. Rev Bras Clin Med São Paulo 2012; 10(1):80-2.
4. Toneline MT, Papacidero L, Torres RS, Peron SF, Kalil ME. Derrame pleural de repetição como manifestação clínica de mieloma múltiplo. Rev Fac Ciênc Med Sorocaba 2013; 15(4):138-140.
5. Pereira N, Brinca A, Tellechea O, Gonçalo M. Plasmocitoma cutâneo metastático em doente com mieloma múltiplo. Rev. SPDV 2012; 70(3):387-390.
6. Lima RS. Manifestações dermatológicas do mieloma múltiplo. Universidade Federal de Salvador Rev Bras Clin Med 2012; 1(1):3-37.
7. Ataídes MS, Bedolo R, Marques EG, Martins CJ, Pardi G, Zini MM. Mieloma múltiplo: Relato de caso. Rev Bras Clin Med 2011; 9(6):459-62.
8. Sakae TM, Santos NA, Baldessar MZ. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo. Rev Bras Clin Med 2010; 8(3):216-21.

9. Vasconcelos PJ. Mieloma múltiplo: do diagnóstico ao tratamento. Arq Med 2013; 24(5):75-88.
10. Leite LA, Almeida MS, Kimura ES, Bigonha JG. Caracterização imunofenotípicas das células plasmáticas em pacientes portadores de mieloma múltiplo. J Bras Patol Med Lab 2010; 46(4):301-307.
11. Callera AF, Silva AM, Callera F. Transporte autólogo de células tronco hematopoética no Vale do Paraíba-SP. J Health Sci Insti 2013; 31(1):7-12.
12. Zuckermann J, Mahmud SD, Bittencourt RI. Reações adversas à talidomida: a importância do centro de referência de mieloma múltiplo do Hospital de clínicas de Porto Alegre. Rev HCPA 2012; 32(4):23-28.
13. Heinen JR, Santos JS. Mieloma Múltiplo com fratura no colo do úmero: Relato de caso. Rev HCPA 2010; 30(1):68-72.
14. Pushpanshu K, Punyani S, Kaushik R. Tumor mandibular como manifestação primária do mieloma múltiplo. Braz J Otorhinolaryngol 2014; 80(3):266-267.

## **Normas para publicação na Revista do Instituto de Ciências da Saúde**

A Revista do Instituto de Ciências da Saúde tem por objetivo contribuir na divulgação dos conhecimentos na área das ciências da saúde, publicando artigos originais, resumos de teses, relatos de casos clínicos, revisão e divulgação. É aberta a colaboradores da comunidade científica em âmbito nacional e internacional. Estas instruções baseiam-se no “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*” (the Vancouver style) elaborado pelo “International Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

### **1. Apresentação dos trabalhos**

1.1 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação em outro periódico em formato impresso ou eletrônico.

1.2 Os trabalhos serão submetidos a consultores escolhidos dentro da especialidade e somente serão aceitos após o parecer dos mesmos, que podem solicitar modificações. Os trabalhos não aceitos pelo Corpo Editorial serão devolvidos aos autores.

1.3 Os conceitos emitidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores, não refletindo a opinião do Corpo Editorial.

1.4 À Revista reservam-se todos os direitos autorais do trabalho publicado, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição e com a devida citação da fonte.

1.5 A data de recebimento e aceitação do original constará, obrigatoriamente, no final do mesmo, quando da sua publicação.

1.6 Quando houver experimentos realizados in vivo em homens ou animais, devem vir acompanhados com aprovação do Comitê de Ética que analisou a pesquisa. Os seres humanos não poderão ser identificados a não ser que dêem o consentimento por escrito.

1.7 Os nomes dos autores devem aparecer apenas na página de título, não podendo ser mencionados durante o texto. Se o trabalho for aceito, todos os autores devem assinar uma Declaração de Responsabilidade Pública pelo conteúdo do trabalho, bem como o Termo de Transferência de Direitos Autorais (serão enviados ao autor de correspondência após o aceite do trabalho).

## **2. Envio dos trabalhos**

2.1 Os trabalhos devem ser encaminhados, inicialmente, por e-mail, [jhsi@unip.br](mailto:jhsi@unip.br), para uma triagem a ser feita pelo Corpo Editorial. Não serão aceitos trabalhos em desacordo com as instruções. Podem ser em português ou inglês para apreciação de consultor da área. Uma vez aceita a submissão do trabalho para análise a resposta será via e-mail.

2.2 Colocar como título do e-mail “Artigo para submissão”.

2.3 As figuras e ilustrações devem ser enviadas em arquivos separados do texto, no mesmo e-mail. As mesmas devem estar em arquivo TIF com resolução de 300 dpi para imagens e 1200 dpi para esquemas gráficos em escalas de cinza.

## **3. Preparação dos trabalhos**

3.1 O texto deve ser preparado em formato A4, com espaço 1,5 entre linhas (fonte Arial, corpo 12). Todas as páginas devem estar numeradas a partir da página de título. Manter as margens laterais com 3 cm e superior e inferior com 2,5 cm. Os trabalhos devem ser digitados em Microsoft Word. O trabalho deve ter um tamanho máximo de aproximadamente 3.000 palavras. Os autores devem manter em seu poder uma cópia do material enviado.

3.2 A página de título deve conter as informações na seguinte ordem:

- a. Título em português e inglês, completo e conciso;
- b. Título resumido, com até 60 caracteres, incluindo espaço;



- c. Nome por extenso dos autores em letras minúsculas, separados por vírgula;
- d. Nome, endereço, telefone e e-mail do autor de correspondência;
- e. Indicação numerada da filiação institucional de cada autor (até duas), sem abreviaturas;
- f. Fontes de auxílio, bolsas e equipamentos mencionando o nº do processo;
- g. Declaração da inexistência de conflitos de interesse.

3.3 Os resumos em português e inglês devem constar na página 2. Os artigos originais devem conter o resumo e o “abstract” no formato estruturado, com o máximo de 250 palavras, com os seguintes itens em formato de um só parágrafo com cabeçalhos em negrito dentro do texto. **Introdução/Introduction** – (objetivos do estudo). **Métodos/Methods** – (descrição do objeto do trabalho tais como, pacientes, animais, plantas etc. e a metodologia empregada). **Resultados/Results** – (ordem lógica sem interpretação do autor). **Conclusões/Conclusions** – (vincular as conclusões ao objetivo do estudo). Dar preferência ao uso da terceira pessoa e de forma impessoal. Para outras categorias de artigos o formato dos resumos deve ser o narrativo com até 250 palavras. Os descritores identificam o conteúdo do artigo. Devem ser indicados até cinco descritores. Para determinar os mesmos em português consultar “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS) elaborado pela Bireme (<http://decs.bvs.br/>). Para indicar os descritores em inglês consultar “Medical Subject Headings” (MeSH). Outras fontes podem ser utilizadas tais como “Descritores em Odontologia” (DeOdonto), “Index to Dental Literature” e “International Nursing”. Caso não se localizem descritores que expressem o conteúdo podem ser indicados termos consagrados.

3.4 As **ilustrações** (desenhos, fotografias) devem ser citadas como Figuras, com suas legendas em folhas separadas e numeradas, consecutivamente, em algarismos arábicos, após as referências. Os gráficos são representados pela palavra Gráfico. Cada tipo de ilustração deve ter a numeração própria sequencial de cada grupo. As fotografias devem ser em preto e branco, com contrastes e papel brilhante.

Não serão publicadas fotos coloridas, a não ser em casos de absoluta necessidade e a critério do Corpo Editorial, podendo ser custeadas pelos autores. A posição das ilustrações deve ser indicada no texto.

- a. Imagens fotográficas devem ser submetidas na forma de arquivo digital em formato TIFF, com dimensão mínima de 10 x 15 cm e resolução de 300 dpi.
- b. Não serão aceitas imagens inseridas em aplicativos de texto (Word) ou de apresentação (Power Point).
- c. Não serão aceitas imagens fora de foco.

3.5 As **tabelas e quadros** devem ser representados pelas palavras Tabela ou Quadro, numerados, consecutivamente, em algarismos arábicos, na ordem em que aparecem no texto. As legendas das tabelas e quadros devem ser colocadas na parte superior das mesmas.

Na montagem das tabelas seguir as “Normas de apresentação tabular” do IBGE.

As tabelas são abertas nas laterais, elaboradas apenas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e no final. Os quadros são fechados. As notas explicativas devem vir no rodapé da tabela. As tabelas que foram extraídas de trabalhos publicados devem ter permissão do autor por escrito e deve ser mencionada a fonte de origem.

3.6 Os nomes de medicamentos e materiais registrados, bem como produtos comerciais devem ser escritos por extenso e não abreviados. Devem constar somente nomes genéricos, seguidos entre parênteses do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula.

3.7 Para as abreviaturas deve ser utilizada a forma padronizada e, para unidades de medida, devem ser usadas as unidades legais do Sistema Internacional de Unidades (SI).

3.8 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao indispensável.

#### **4. Estrutura do texto**

4.1 Para os artigos originais seguir o formato: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (opcional) e Referências.

4.2 Os casos clínicos devem apresentar uma Introdução concisa, breve Revisão da literatura, Relato do caso, Discussão e Conclusões que podem incluir recomendações para conduta dos casos relatados.

4.3 As revisões da literatura devem apresentar Introdução, Revisão da literatura, Discussão e Conclusões.

4.4 Redigir o texto sempre que possível na terceira pessoa e de forma impessoal.

#### **5. Referências**

As referências devem ser citadas em ordem de aparição no texto, numeradas em ordem crescente e normatizadas de acordo com o estilo Vancouver ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). As referências não devem ultrapassar o número de 30. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o “List of Journals Indexed in Index Medicus” (<http://www.nlm.nih.gov/>). Para revistas nacionais e latino-americanas consultar <http://portal.revistas.bvs.br>. Deve-se colocar ponto depois do título abreviado. A menção das referências no texto deve ser feita por algarismo arábico em forma de potenciação e numeradas de acordo com a lista das referências (podendo, no entanto, ser acrescido dos nomes dos autores e a data de publicação entre parênteses). Se forem dois autores deve-se citar no texto ambos separados pela conjunção “e”. Se forem mais de dois autores, citar o primeiro autor seguido da expressão et al. A exatidão das referências e a citação no texto é de responsabilidade do autor. Comunicação pessoal ou documentos não

publicados devem vir em nota de rodapé na página do texto onde são mencionados.

Exemplos:

Artigos de periódicos

De um autor até seis autores, mencionar todos. Mais de seis autores, incluir os seis primeiros autores seguidos de et al. separando-os por vírgula.

Brinhole MCP, Real DG, Giovani EM, Costa C, Armonia PL, Melo JAJM et al. Lábio duplo congênito. RevInstCienc Saúde. 2006;24(4):327-30.

Formato eletrônico

Park YK, Ikegaki M, Alencar SM. Classificação das própolis brasileiras a partir de suas características físico-químicas e propriedades biológicas [periódico online] 2002. Disponível em: <http://www.naturapi.com.br/artigo.htm>

Livro com um autor

Marcucci G. Fundamentos de Odontologia: estomatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Capítulo de livro Costa ALS, Bianchi ERF. Convivendo com o estresse. In: Calil AM, Paranhos WY, organizadoras. O enfermeiro e as situações de emergência. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 117-26.

Autor corporativo

World Health Organization. World Health Day 2007: international health security. Geneva: WHO; 2007.

Formato eletrônico

Lage-Marques JLF, Antoniazzi JH. Versão eletrônica da técnica endodôntica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo [CDROM]. São Paulo: AJNA Interactive; 2002.

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde; Ministério da Saúde. Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil: estrutura, processo e resultados. 2005 [acesso 12 set 2006]. Disponível em:

[http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE\\_ASF\\_REM\\_1205.pdf](http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_ASF_REM_1205.pdf)

#### Resumo

Lima PSFR. Avaliação crítica sobre a relevância da terapia a laser nas desordens temporomandibulares musculares [Resumo]. RevInstCiênc Saúde. 2006;24(1):66.

#### Dissertação e tese

Mendonça Junior LW. Viabilidade de macrófagos in vitro após estimulação com ultra-som terapêutico de 1 MHz [dissertação de mestrado]. São Paulo: Curso de Medicina Veterinária da Universidade Paulista; 2006.

#### Formato eletrônico

Ximenes PMO. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes submetidos a tratamento odontológico na FOU SP [dissertação em CD-ROM]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2005.

#### Trabalho apresentado em evento

Lima FPC, Moura MRS, Marques Júnior AP, Bergmann JAG. Correlações de Pearson para parâmetros andrológicos e zootécnicos em touros Nelore elite. In: Anais do XVII Congresso Brasileiro de Reprodução Animal: 2007; Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal; 2007. v.1 p.116.

**Lista de checagem (check-list)**

Envio dos trabalhos por e-mail:

1. Colocar como título do e-mail “Artigo para submissão”
2. Declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa
3. Endereço, telefone e e-mail do autor para contato.
4. Lista de referências de acordo com as instruções (estilo Vancouver)
5. Legendas das figuras em páginas separadas

Após aprovação

1. Declaração de autoria e responsabilidade e termo de transferência assinada por todos os autores.
2. Envio dos manuscritos: E-mail: [jhsi@unip.br](mailto:jhsi@unip.br).