



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Nuno Miguel Lopes Reais  
Cancro Gástrico Familiar e Hereditário

**Abril, 2011**

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nuno Miguel Lopes Reais  
Cancro Gástrico Familiar e Hereditário

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Prof. Herculano Moreira**

Monografia elaborada de acordo com as regras da revista:  
Arquivos de Medicina

**Abril, 2011**

**FMUP**

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**  
**2010/2011**

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

**Nome:** Nuno Miguel Lopes Reais

**Endereço electrónico:** nunomiguelreais@hotmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 916705005

**Número do Bilhete de Identidade:** 13273196

**Título da Monografia:** Carcinoma Gástrico e Hereditário

**Orientador:** António Herculano Moreira Calado

**Ano de conclusão:** 2011

**Designação da área do projecto:** Cirurgia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2011

Assinatura: Nuno Miguel Lopes Reais

**Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"**

Eu, Nuno Miguel Lopes Reais, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801052, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2011

Assinatura: \_\_\_\_\_

*Nuno Miguel Lopes Reais*

## Índice Remissivo

Título	2
Agradecimentos	3
Lista de siglas	4
Resumo	5
Introdução	7
Material e Métodos	9
Critérios de Classificação	10
Patogenia	
Vertente genética	11
Vertente histopatológica	13
Abordagem às famílias com HDGC	
Em termos de estudo genético	15
Em termos de rastreio/vigilância	17
Tratamento/profilaxia	19
Prognóstico	21
Bibliografia	23
Imagens	26

**Título**

Cancro Gástrico Familiar e Hereditário  
Familial and Hereditary Gastric Cancer

Autor: Nuno Miguel Lopes Reais

Rua João H. Ulrich nº 215, 4460-333 Senhora da Hora

Contacto telefónico: 916705005

Email: [nunomiguelreais@hotmail.com](mailto:nunomiguelreais@hotmail.com)

Resumo: 197 palavras

Abstract: 201 palavras

Texto: 3732 palavras

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Herculano Moreira, orientador desta monografia, o apoio e tempo dispendido, bem como a partilha de conhecimentos. As suas sugestões foram valiosos contributos para a realização deste trabalho.

**Lista de siglas:**

**IGCLC** - International Gastric Cancer Linkage Consortium

**FGC**- Familial gastric cancer

**HDGC** - Hereditary diffuse gastric cancer

**FDGC** - Familial diffuse gastric cancer

**FIGC** - Familial intestinal gastric cancer

**DGC** - Diffuse Gastric Cancer

**EOGC**- Early-onset gastric cancer

**LOH** - Loss of heterozigoty

**SDGC**- Sporadic diffuse gastric cancer

**MLPA** - Multiplex ligation-dependent probe analysis

**Resumo:**

O Cancro gástrico difuso hereditário (HDGC) é um síndrome raro, autossómico dominante, de susceptibilidade aumentada ao desenvolvimento de cancro gástrico do tipo difuso. Desde a descoberta deste síndrome, há cerca de 13 anos, muita investigação tem sido levada a cabo no sentido de desvendar os seus mecanismos etiopatogénicos. Nos últimos anos tem-se acumulado evidência científica, que tem permitido desenvolver directrizes em termos de classificação, bem como em termos de abordagem e orientação de famílias com HDGC. Os indivíduos com cancro gástrico difuso sintomático normalmente possuem doença em estadio demasiado avançado para permitir tratamento curativo. Assim, e no contexto de famílias com HDGC, o objectivo passa cada vez mais pela detecção precoce de indivíduos susceptíveis de desenvolver cancro gástrico, e nestes, tentar perceber quais virão de facto a desenvolver doença durante a sua vida. É neste contexto que, actualmente, a detecção de mutações CDH1 permite cirurgia curativa de um cancro em estadio inicial em doentes que, de outra forma, desenvolveriam doença letal.

Esta monografia tem como objectivo realizar uma revisão da literatura relativamente à genética e biopatologia do HDGC, bem como relativamente à abordagem a ter em termos de estudo, vigilância e profilaxia/tratamento nas famílias com HDGC.

**Palavras chave:** Cancro Gástrico Hereditário Difuso, mutação CDH1

**Abstract**

Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is a rare, autosomal dominant, syndrome of increased susceptibility to the development of diffuse-type gastric cancer. Since the discovery of this syndrome, at about 13 years ago, much research has been carried out in order to unlock its etiopathogenic mechanisms. In recent years there has been increasing scientific evidence, which has allowed the development of guidelines in terms of classification, as well as in terms of approach and management of families with HDGC. Individuals with symptomatic diffuse gastric cancer usually present with advanced disease, thus not allowing providence of a curative treatment. Thus, in the context of families with HDGC, the goal lies, increasingly, in the early detection of individuals who

are susceptible to develop gastric cancer, and within these individuals, try to understand which will actually develop the disease during their lifetime. In this context, at the present, detection of CDH1 mutation allows curative surgery in early stage cancer to be yielded in patients who, otherwise, would develop lethal disease.

This monograph aims to present a review of literature on the genetics and the Biopathology HDGC as well as on the approach to take in terms of management, surveillance and prevention / treatment in families with HDGC.

**Key words:** Hereditary diffuse gastric cancer; CDH1 mutation

## **Introdução:**

O cancro gástrico é a quarta neoplasia maligna mais prevalente a nível mundial e é a 2ª causa mais frequente de morte relacionada com cancro.<sup>1-3</sup> Apesar de nos últimos anos se ter verificado um decréscimo na incidência de cancro gástrico com padrão histológico do tipo intestinal em doentes mais idosos, a incidência manteve-se relativamente constante para o tipo histológico difuso em doentes mais jovens bem como nos casos com agregação familiar. Esta observação epidemiológica sugere diferentes etiologias para cada um destes subtipos de carcinoma. Assim, principalmente nos doentes mais velhos e com carcinoma de tipo intestinal, os factores dietéticos e ambientais (tais como tabaco, hábitos alimentares e infecção por *Helicobacter pylori*) têm um efeito significativo nas taxas de incidência de cancro gástrico, tendo sido demonstrado o seu papel no processo multifactorial da carcinogénese gástrica<sup>4-7</sup>; enquanto que nos doentes mais jovens e nos casos com agregação familiar, os factores genéticos desempenharão um papel primordial.<sup>8</sup>

Em aproximadamente 10% dos casos de carcinoma gástrico, verifica-se agregação familiar. Na maioria dos casos, não foi encontrada uma etiologia genética evidente. Contudo, em 1998, Guilford *et al* identificaram e descreveram pela primeira vez 3 mutações germinativas geradoras de proteínas truncadas do gene supressor tumoral *CDH1* em três famílias Maori com segregação familiar de carcinoma de tipo difuso, associadas a um padrão de transmissão hereditária do tipo autossómico dominante.<sup>9</sup> Desde então, mutações germinativas *CDH1* adicionais têm vindo a ser identificadas em famílias com o mesmo padrão de cancro gástrico e de diferentes etnias. Até ao momento foram descritas aproximadamente 100 mutações *CDH1*.<sup>10</sup> Acredita-se que estas mutações *CDH1* sejam responsáveis por cerca de 30 a 40% dos casos de um síndrome raro de susceptibilidade cancerígena aumentada, com um padrão de transmissão autossómico dominante e com um alto grau de penetrância - HDGC. Este síndrome é responsável por cerca de 1% dos cancros gástricos.<sup>11,12</sup>

O carcinoma lobular da mama é mais prevalente nas famílias com HDGC portadoras de mutação germinativa *CDH1* e foi demonstrado que as mulheres portadoras de mutação germinativa *CDH1*, têm um risco acumulado de 40% de desenvolver cancro da mama ao longo da vida.<sup>13</sup> Um

artigo mais recente estima que este risco se aproxime de 60% aos 80 anos, apesar destes dados não terem sido publicados.<sup>14</sup>

## **Material e Métodos**

### Pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi levada a cabo recorrendo à base de dados *online* da PubMed/MEDLINE [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>], tendo sido empregues os seguintes descritores: “hereditary diffuse gastric cancer”, “hereditary diffuse gastric cancer AND CDH1 mutation” e “early onset gastric cancer”.

### CrITÉrios de elegibilidade para esta revisão

Adoptaram-se os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos publicados até 31 de Março de 2011, redigidos em língua inglesa; (2) todos os estudos com dados apropriados, referentes a Carcinoma Gástrico Familiar e Hereditário; (3) todos os artigos de autores/grupos de investigação com várias publicações neste domínio, foram incluídos. Foram excluídos os artigos com as seguintes características: (1) sem acesso a texto integral; (2) informação clínico-patológica inapropriada ou omissa; (3) conteúdo fora do âmbito temático desta revisão.

### **Critérios de Classificação:**

Em casos de agregação familiar de cancro gástrico, diversas situações podem ser distinguidas:

- casos em que a histopatologia dos tumores é desconhecida e são simplesmente designados como cancro gástrico familiar (**FGC**).
- casos em que é possível obter informação acerca do tipo histopatológico de um ou mais cancros gástricos: (**HDGC**) (**FDGC**) (**FIGC**)<sup>15</sup>

Em 1999 o IGCLC definiu os critérios para identificação de famílias com **HDGC** do seguinte modo: (1) dois ou mais casos documentados de cancro gástrico difuso em familiares de 1º ou 2º grau, tendo pelo menos um deles sido diagnosticado com idade inferior a 50 anos (2) três ou mais casos documentados de cancro gástrico difuso em familiares de 1º ou 2º grau, independentemente da idade.<sup>12,15</sup>

Famílias com agregação de casos de cancro gástrico e um caso índice com carcinoma gástrico de tipo difuso, mas que não obedecem aos critérios IGCLC para HDGC, seriam classificadas como portadoras do síndrome de “cancro gástrico difuso familiar” (**FDGC**).

## **Patogenia:**

### Vertente genética:

O gene *CDH1*, que codifica a proteína E-caderina, localiza-se no braço longo do cromossoma 16, compreende 16 exões transcritos em um mRNA de 4.5Kb. A E-caderina é uma proteína transmembranar que se encontra predominantemente na membrana basolateral das células epiteliais. Ela exerce funções de adesão intercelular bem como funções supressoras tumorais. Os domínios extracelulares N-terminais medeiam a adesão célula-célula; o domínio citoplasmático da proteína interage com as cateninas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , p120<sup>cas</sup>), influenciando indirectamente a organização do esqueleto de actina.<sup>16</sup> Níveis reduzidos de E-caderina epitelial correlacionam-se com maior grau de invasão em muitos tipos de tumores<sup>15,17</sup>

Um das hipóteses elaboradas relativamente ao papel supressor tumoral da E-caderina, prende-se com o facto de ela influir na organização do fuso mitótico.<sup>18</sup> Assim nos portadores de mutação *CDH1* e portanto com anomalia e perda de função da E-caderina, o fuso mitótico teria um mau alinhamento, resultando assim na deposição de células-filhas fora do plano epitelial. Assim, e como consequência deste desalinhamento das células-filhas, a deposição de uma stem cell filha ao nível da lâmina própria, daria origem a um T1a SRCC (definido como foco de carcinoma de células em anel de sinete, limitado à mucosa, mas com invasão da lâmina própria).<sup>10,19</sup>

Os tipos mais comuns de mutação são pequenas inserções ou deleções (35% das mutações publicadas). As outras mutações dividem-se entre missense (28%), nonsense (16%) splice site (16%) e deleções exónicas grandes (5%)<sup>11</sup>. Adicionalmente a estas mutações major, duas variações de sequências reguladoras, -160C>A e a variante do intrão 2 163+37235G>A foram associados a um risco aumentado de DGC, apesar de estes polimorfismos estarem raramente associados com uma forte agregação familiar. É interessante ressaltar o facto de, apesar de as mutações germinativas *CDH1* poderem ser encontradas em qualquer grupo étnico, a sua incidência é notavelmente mais baixa nos países com altas taxas de cancro gástrico difuso esporádico, incluindo Japão e Coreia.<sup>10,15,19</sup> As razões para esta distribuição desigual não são conhecidas. Foram sugeridas como possíveis hipóteses (1) a influência do *background* genético na viabilidade dos embriões que possuem um alelo *CDH1*

inativado, bem como (2) a possibilidade de uma prevalência elevada de casos difusos aumentar a aglomeração de casos esporádicos e, portanto, tornar mais difícil a identificação de famílias com uma susceptibilidade herdada.<sup>10,19</sup>

A relevância patogénica das mutações de tipo missense *CDH1* não é linear. Neste contexto, Carneiro *et al* demonstraram que algumas mutações missense *CDH1* estão associadas a consequências funcionais significativas, incluindo perda de adesão celular e promoção de invasão celular.<sup>16,20</sup>

Portadores da mutação germinativa *CDH1* geralmente apresentam expressão anormal ou ausente da E-caderina, de acordo com o modelo de duplo hit de inativação de gene supressor tumoral. O gene *CDH1* pode ser inativado por uma variedade de mecanismos. Mutações somáticas foram descritas em amostras tumorais de carcinomas gástricos difusos esporádicos, mas raramente foram descritas como mecanismos de segundo-hit no carcinoma gástrico difuso hereditário.

Foram demonstrados como sendo mecanismos de segundo hit alternativos para inativação do segundo alelo *CDH1* a **metilação do promotor, mutações e perda de heterozigotidade(LOH)**<sup>14,21</sup>

A mutação *CDH1* só está presente em cerca de 30-40% dos HDGC e 14% dos FGC<sup>15</sup>, ficando assim, 70% e 86% dos casos, respectivamente, por explicar, geneticamente.

Tendo em conta a biologia da E-caderina, alguns dos genes candidatos a pesquisa de mutações seriam aqueles que codificam proteínas que se ligam à E-caderina, no complexo de adesão, nomeadamente as cateninas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e p120<sup>ctn</sup>). Contudo, a pesquisa levada a cabo por Carneiro *et al* e outros grupos acerca do estado mutacional destes genes, no contexto de HDGC negativo para mutações *CDH1*, não revelou mutações germinativas, sugerindo que estes não são genes de susceptibilidade major no HDGC.<sup>15</sup> Os autores deste estudo e outros autores excluíram ainda RUNX, HPP1, caspase10 e SMAD4 como genes de predisposição cancerígena major no cancro gástrico familiar.<sup>22,23</sup>

### Vertente histopatológica:

Os doentes com HDGC tipicamente apresentam-se com cancro gástrico de tipo difuso, com células em anel de sinete e, numa fase mais tardia, linite plástica. O HDGC e o SDGC avançados são indistinguíveis.<sup>10</sup>

Carneiro *et al* propuseram um modelo para o desenvolvimento de cancro gástrico difuso nos portadores de mutação *CDH1*.<sup>15,24</sup> Neste modelo são propostos dois tipos de lesões precursoras:

- 1) Carcinoma in situ de células em anel de sinete, correspondendo à presença de células em anel de sinete com membrana basal intacta, tipicamente com núcleos hipercromáticos e despolarizados.
- 2) Disseminação pagetóide de células em anel de sinete por baixo do epitélio intacto das glândulas/fovéolas.

O mapeamento anatómico de espécimens de gastrectomias totais demonstrou que os estádios precoces do síndrome HDGC se caracteriza pela presença de múltiplos focos de carcinoma de células em anel de sinete (SRCC) em estadio T1a confinados à lamina própria superficial, e sem metástases ganglionares para além das lesões precursoras referidas. Os focos são subepiteliais e dificilmente identificáveis por gastroscopia, sendo que a maioria deles parecem relativamente indolentes; são observadas mitoses menos frequentemente do que na mucosa não-maligna circundante, e a coloração com  $\beta$ -catenina e o marcador de proliferação Ki-67 é fraca. Contudo, nos casos mais avançados de cancro gástrico de células em anel de sinete profundamente invasivo, verificou-se reversão deste padrão, passando a haver novamente expressão de E-caderina e  $\beta$ -catenina, num subgrupo de portadores de mutação *CDH1*.<sup>25</sup> Focos de carcinoma in situ são identificados tanto na proximidade de carcinomas invasores bem como em locais distantes destes. A discrepância observada em alguns estudos entre o elevado número de focos de carcinoma invasivo e o baixo número de focos de carcinoma in situ, sugere que a invasão da lâmina própria possa ocorrer sem um carcinoma in situ morfológicamente detectável.<sup>24</sup> Assim relação entre in situ e focos T1a ainda não está bem determinada.

Não foi encontrada correlação entre a idade dos doentes e o número de focos neoplásicos identificados.<sup>10</sup>

Estudos de imunofluorescência usando marcadores de diferenciação gástrica e o marcador de proliferação Ki67 apoiam a hipótese de os T1a SRCC nos pacientes HDGC se desenvolverem a partir do istmo superior do colo da glândula gástrica. Acredita-se que esta região do colo da glândula seja a localização das células gástricas *stem* e progenitoras.<sup>26</sup> Após iniciação, os SRCCs parecem expressar simultaneamente marcadores de diferentes linhagens gástricas. Isto explica o facto de SRCCs precoces/iniciais produzirem pepsinogénio, o precursor do zimogénio pepsina, de forma despolarizada. Esta produção de pepsinogénio pela membrana basolateral, poderá eventualmente causar perfuração focal da membrana basal.<sup>19</sup> Estas observações apoiam a hipótese avançada por Guilford *et al* acerca da influência da E-caderina sobre o fuso mitótico e sua perda de função na patogénese de HDGC.<sup>10,19,27</sup>

Recentemente sugeriu-se que o uso da coloração com PAS em detrimento da coloração com hematoxilina-eosina (ácido periódico Schiff), pode aumentar a taxa de detecção de adenocarcinoma aquando da análise histopatológica de espécimens de gastrectomias profiláticas.<sup>28</sup>

## Abordagem a famílias com HDGC

### 1) Em termos de estudo genético

Inicialmente foi calculado pelo IGCLC que cerca de 25% das famílias que obedeciam aos critérios de HDGC estabelecidos em 1999 eram portadoras da mutação *CDH1*.<sup>4</sup> Contudo foram encontradas algumas mutações em famílias sem casos de cancro gástrico de tipo difuso em indivíduos com idade inferior a 50 anos. Isto, associado à frequente dificuldade de confirmar o histotipo em mais do que um membro da família, levou a novos critérios para testes genéticos, consistindo em um mínimo de dois familiares de 1º ou 2º grau com cancro gástrico, um deles com idade inferior a 50 anos e um deles com confirmação histopatológica de carcinoma de tipo difuso. Calcula-se que cerca de 48% das famílias que obedecem a estes novos critérios possuem a mutação *CDH1*.<sup>10,29</sup> Verificou-se também que a incidência de portadores de mutação *CDH1* é maior, para casos esporádicos, em doentes com carcinoma gástrico de tipo difuso e idade inferior a 35 anos.<sup>30</sup>

Assim, recentemente, com base nestas evidências e noutras que entretanto foram surgindo, foram alargados os critérios de estudo genético do seguinte modo: (1) critério de confirmação histológica de tipo difuso só é necessário para um membro da família, (2) inclusão de doentes com cancro gástrico de tipo difuso antes dos 40 anos de idade, mesmo na ausência de história familiar e (3) inclusão de indivíduos e famílias com diagnósticos de cancro gástrico de tipo difuso (incluindo um antes dos 50 anos de idade) e carcinoma lobular da mama.<sup>14</sup>

A abordagem de HDGC deve ser feita por uma equipa multidisciplinar, formada por elementos com experiência em histopatologia, gastroenterologia, cirurgia gástrica e nutrição, e deve ser iniciada ainda antes da realização de teste genético. É necessário consentimento informado para a realização de teste genético.

O probando afectado deverá ser o primeiro a ser testado. Um dos alvos de debate tem sido a idade na qual se deve iniciar o estudo genético nos familiares desse mesmo probando. Apesar de a idade mais precoce relatada de HDGC clinicamente detectável ser 14 anos,<sup>9</sup> calcula-se que a probabilidade de desenvolvimento de cancro gástrico difuso clinicamente detectável antes dos 20 anos

de idade é muito baixa.<sup>13</sup> De acordo com o último consenso do IGCLC, os testes genéticos podem ser iniciados por volta dos 16-18 anos (idade de consentimento), contudo, cada caso deverá ser analisado no seu contexto, pois a idade mais precoce de desenvolvimento de HDGC na população em questão poderá influenciar a idade de início do rastreio genético (idealmente 2 anos antes do valor mais baixo de idade de desenvolvimento de cancro na família com HDGC em que o doente se encontre inserido).<sup>14</sup>

Em todos os indivíduos com indicação para estudo genético (já referidos anteriormente de acordo com o novo consenso IGCLC ) devem ser pesquisadas, além das mutações pontuais, grandes deleções germinativas do gene *CDH1* que, como já relatado, também são responsáveis por uma pequena percentagem de casos HDGC, nos quais não está presente mutação pontual *CDH1*<sup>11</sup>. Assim, a pesquisa destas deleções por MLPA deverá também fazer parte do estudo genético de indivíduos com possível HDGC.

2) Em termos de rastreio/vigilância:

Antes de mais torna-se importante distinguir dois conceitos<sup>14</sup>. Assim:

- Rastreio endoscópico- efectuado em indivíduos não portadores da mutação *CDH1*
- Vigilância endoscópica- efectuado em indivíduos portadores de mutação *CDH1*

Não existe actualmente nenhum método de vigilância comprovadamente eficaz na detecção de cancro gástrico difuso precoce. Este facto deve-se a: (1) biologia difusa, infiltrativa e multifocal deste cancro; (2) experiência limitada com este síndrome; (3) variabilidade nas técnicas endoscópicas de vigilância; (4) informação contraditória relativamente a locais preferenciais de atingimento desta forma hereditária de cancro no estômago.<sup>25</sup>

Há necessidade de vigilância gastroscópica para portadores da mutação que: (1) recusam cirurgia profilática, (2) são mais novos que a idade na qual a cirurgia profilática é recomendada (aproximadamente 20 anos)<sup>31</sup> e (3) antes de cirurgia profilática em portadores de mutação recém diagnosticados.<sup>10</sup>

Relativamente aos indivíduos que não são portadores da mutação *CDH1*, o IGCLC sugere que àqueles que satisfaçam os critérios já referidos para estudo genético, seja oferecido controlo endoscópico intensivo.<sup>14</sup> Uma abordagem aos doentes com suspeita de HDGC proposta pelo IGCLC é mostrada na figura 1.

Dada a elevada penetrância do gene mutado neste síndrome, foram usados protocolos de vigilância de cancro gástrico para portadores de mutação *CDH1* incluindo endoscopia de luz branca, ecografia endoscópica e PET scan. Vários estudos recomendam a realização de cromoendoscopia com azul de metileno/vermelho de Congo para aumentar a probabilidade de detecção de lesões e, portanto, orientar a biopsia das mesmas. Contudo, o facto de este método só permitir a detecção de lesões >4mm faz com que a probabilidade de obter biopsias positivas, continue a ser baixa.<sup>32</sup> Além disso, alguns autores manifestam preocupação quanto à toxicidade do vermelho de Congo.<sup>10</sup>

Um estudo sugere que a PET com [18F]fluoro-2-desoxi-D-glicose pode facilitar a detecção precoce de HDGC, sugerindo a necessidade de mais estudos, no sentido, de demonstrar a sua utilidade como técnica de vigilância/rastreio.<sup>33</sup>

Rogers *et al* sugerem num estudo que, apesar de disseminado, o carcinoma de células em anel de sinete mucoso superficial se localiza predominantemente no 1/3 proximal do estômago, nos pacientes com mutação da E-caderina. Como consequência, os autores sugerem a possibilidade de se usar a endoscopia com biópsias dirigidas predominantemente a esta zona, como método de vigilância nos doentes portadores assintomáticos de mutação germinativa *CDH1* que escolham retardar a cirurgia profilática.<sup>25</sup> Contudo a validade desta proposta não é evidente, dado haver outros estudos realizados na Nova Zelândia, América do Norte e Europa em que os dados relativos à localização preferencial são contraditórios.<sup>24,27,31,34,35</sup> O facto de a localização preferencial dos focos de SRCC variar de uns estudos para outros e de estes variarem entre si nos países onde foram realizados, permite formular a hipótese de que factores ambientais ou diferentes *backgrounds* genéticos possam desempenhar um papel nesta localização preferencial de SRCC no estômago.<sup>14</sup> Contudo, ainda não há estudos, nem informação suficiente para que se possa fazer tal inferência.

As mulheres, devido ao já referido risco adicional de desenvolverem carcinoma lobular da mama devem, assim, para além do acompanhamento do risco de cancro gástrico, ser também encaminhadas para um programa de rastreio de cancro da mama para indivíduos de alto risco, executando mamografias e ressonâncias magnéticas anuais a partir dos 25 anos de idade.<sup>10,14</sup>

## **Tratamento/Profilaxia**

A mutação *CDH1* tem penetrância incompleta, sendo o risco cumulativo de cancro gástrico clinicamente detectável nos portadores de mutação germinativa *CDH1* sido estimado em cerca 67% para os homens e 83% para as mulheres aos 80 anos de idade.<sup>13</sup> Dados actualizados em artigo recente sugerem que a penetrância do gene mutado é superior a 80% para ambos os sexos aos 80 anos.<sup>14</sup> Além disso, em 100% das gastrectomias profiláticas nas quais se usou um protocolo detalhado para estudo de toda a extensão da mucosa gástrica, foram detectados focos de cancro gástrico difuso precoce. Assim, apesar de os portadores de mutações germinativas *CDH1* poderem desenvolver cancro gástrico difuso precoce em idades relativamente jovens, nem todos os portadores de mutação virão a ter doença clinicamente detectável durante a sua vida. Hoje em dia, não é ainda possível prever ou determinar o tempo durante o qual esses focos se manterão indolentes.

Actualmente a gastrectomia total permanece como a única opção para eliminar o risco herdado de cancro gástrico. O cancro gástrico difuso detectado nas peças de gastrectomia de portadores assintomáticos de mutação *CDH1*, normalmente ainda se encontra num estadio muito precoce, sendo possível a sua ressecção completa com a gastrectomia total, podendo a cirurgia neste caso ser curativa. A gastrectomia pode então, nestes casos, ser considerada terapêutica.<sup>32</sup>

Calcula-se que o risco de HDGC avançado aos 20 anos é inferior a 1%. Consequentemente, a gastrectomia não é apoiada em doentes menores que 20 anos, porque o risco de morte por cancro gástrico é aproximadamente o mesmo que a mortalidade associada à gastrectomia profilática. Assim sendo, recomenda-se endoscopia digestiva alta anual de seguimento nos portadores de mutação durante a sua juventude, conforme referido anteriormente.

A abordagem cirúrgica descrita na maioria das séries de gastrectomias publicadas, é a gastrectomia total com reconstrução em Roux-en-Y de esofagojejunostomia sem construção de bolsa de reservatório jejunal. Segundo o IGCLC, o cirurgião dever-se-à assegurar que a anastomose jejuno-jejunal se localiza a pelo menos 50 cm de distância da anastomose esofago-gástrica, de modo a reduzir o risco de refluxo biliar. Há evidência de que a construção de bolsa jejunal está associada a melhor ingestão alimentar e desenvolvimento ponderal no período pós-operatório. Os benefícios a longo

termo não parecem ser tão evidentes, mas ainda assim há uma percepção de persistência de boa qualidade de vida, sendo esta abordagem recomendada por alguns autores.<sup>36,37</sup> Apesar de a maioria das gastrectomias realizadas até à data terem usado a abordagem por laparostomia, houve relatos recentes de gastrectomias totais laparoscópicas com sucesso para portadores *CDH1*, as quais apresentaram diminuição da morbidade pós-operatória.<sup>38-40</sup>

Nas gastrectomias com intenção profilática o consenso do IGCLC foi a favor da dissecação D1.<sup>14</sup>

Nas gastrectomias profiláticas é essencial garantir a ressecção completa de toda a mucosa gástrica. Determinar a localização exacta da junção escamo-colunar relativamente ao local anatómico de transição esófago-gástrica torna-se difícil devido à ausência de uma transição palpável ou visível. Assim, e de modo a garantir que não é deixado nenhum segmento de mucosa gástrica, a linha de ressecção proximal deverá ser no esófago distal.<sup>14</sup> Dever-se à verificar visualmente a presença de um segmento intacto de mucosa esofágica. Se tal não estiver presente, o esófago deverá ser seccionado proximalmente e re-inspeccionado. Por sua vez, a determinação da junção gastroduodenal é mais fácil na medida em que o esfíncter pilórico palpável fornece uma indicação confiável da transição mucosa.<sup>10</sup>

## Prognóstico

A morbidade a longo termo após gastrectomia total é de 100% e está relacionada com a alteração dos hábitos alimentares, síndrome de Dumping, diarreia e perda ponderal. Há frequentemente uma perda ponderal de 25%<sup>41</sup>. Apesar de o síndrome de Dumping, de gravidade variável, ocorrer em todos os pacientes pós-gastrectomia, a maioria deles consegue obter melhoria com medidas dietéticas num período de 6 a 12 meses.<sup>41</sup> A gastrectomia resulta ainda em deficiência de vitamina B12 ao longo da vida e predispõe à deficiência e malabsorção de ferro. A reconstrução em Roux-en-Y implica que uma parte considerável do tracto gastrintestinal, composto por duodeno e jejuno proximal, deixem de fazer parte do trajecto alimentar. Dado tratarem-se dos principais locais para a absorção de cálcio, vitamina D, ferro e folato, a deficiência destes nutrientes constitui uma das consequências pós-operatórias deste procedimento. Julga-se que o tempo de trânsito intestinal diminuído cause malabsorção de gorduras em muitos doentes, reduzindo a absorção das vitaminas A, D, E e K. O risco aumentado de osteoporose, osteomalácia e malnutrição pós gastrectomia está bem descrito em doentes com cancro gástrico, habitualmente com idades entre 60-70 anos; contudo há pouca informação acerca do risco destas condições em doentes mais jovens submetidos a gastrectomia. Os doentes devem receber uma injeção intramuscular mensal de vitamina B12, juntamente com um multivitamínico oral com sulfato ferroso diariamente.<sup>41</sup>

A mortalidade reportada associada à gastrectomia total varia entre <1% (em centros especializados) e 7% (em pequenas instituições terciárias)<sup>41</sup>, contudo muitos pacientes nestes estudos já eram idosos. A mortalidade para doentes HDGC saudáveis e novos é provavelmente inferior a 1% em centros cirúrgicos diferenciados.<sup>10</sup>

A sobrevida pós-gastrectomia aos 5 anos é superior a 90% em quase todas as séries de cancro gástrico precoce publicadas no ocidente e no Japão. Nos doentes com lesões T1a, a sobrevida aos 5 anos aproximou-se de 95% em diversas series publicadas.<sup>42</sup> Nos portadores da mutação sintomáticos à data do diagnóstico, o prognóstico é mais sombrio dada a maior extensão de invasão tumoral

encontrada nestes doentes aquando da realização da cirurgia. Para estes, a sobrevida aos 2 anos relatada num estudo recente foi de 40%.<sup>43</sup>

## **Bibliografia:**

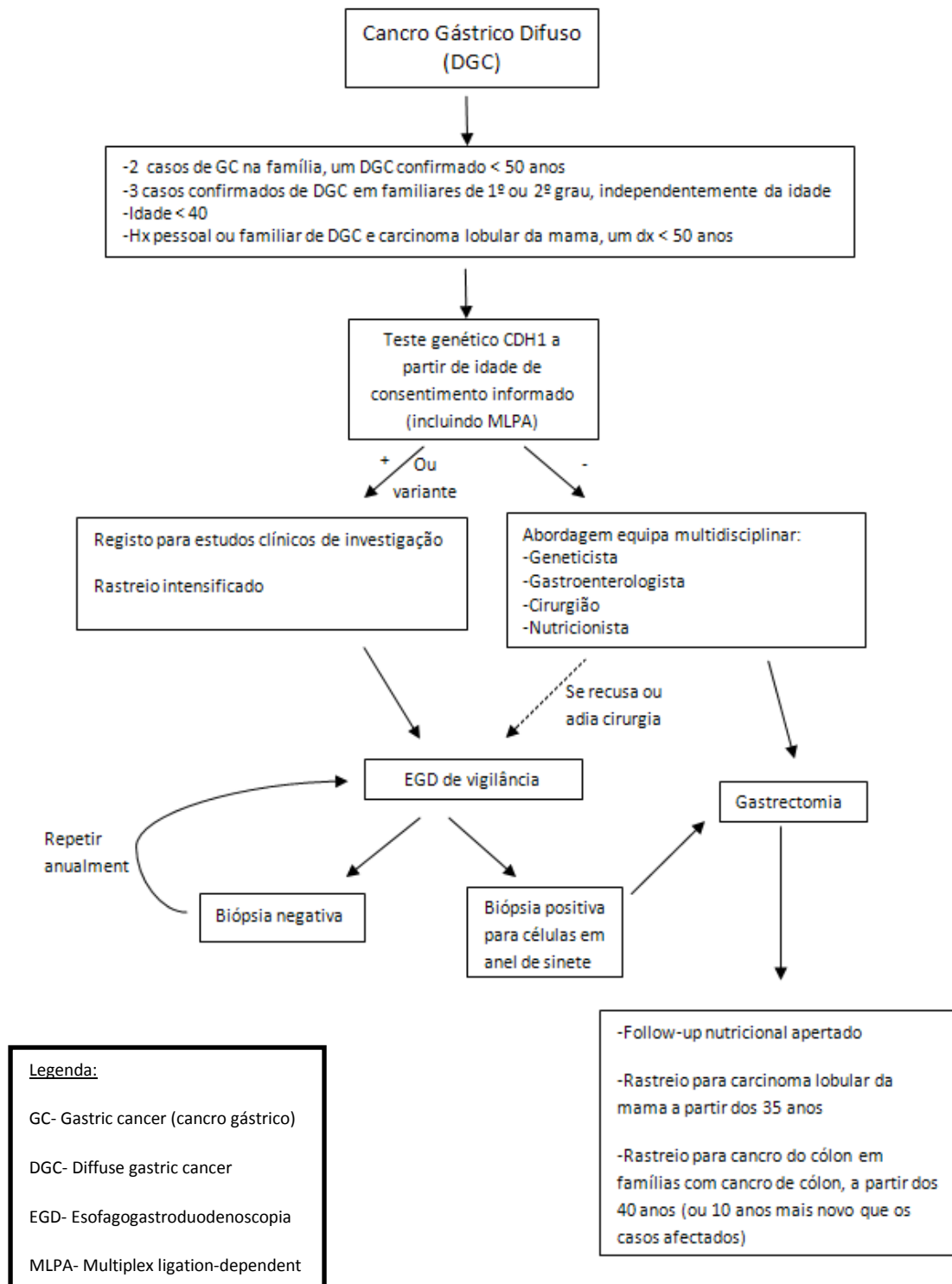
1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
4. Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, et al. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:631-9.
5. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95:13-22.
6. Palli D, Russo A, Ottini L, et al. Red meat, family history, and increased risk of gastric cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 2001;61:5415-9.
7. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680-7.
8. Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, Offerhaus GJ. Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis. *Curr Mol Med* 2007;7:15-28.
9. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
10. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010;13:1-10.
11. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009;18:1545-55.
12. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80.
13. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.
14. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44.
15. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008;61:25-30.
16. Suriano G, Oliveira MJ, Huntsman D, et al. E-cadherin germline missense mutations and cell phenotype: evidence for the independence of cell invasion on the motile capabilities of the cells. *Hum Mol Genet* 2003;12:3007-16.
17. Nagar B, Overduin M, Ikura M, Rini JM. Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization. *Nature* 1996;380:360-4.
18. den Elzen N, BATTERY CV, Maddugoda MP, Ren G, Yap AS. Cadherin adhesion receptors orient the mitotic spindle during symmetric cell division in mammalian epithelia. *Mol Biol Cell* 2009;20:3740-50.
19. Humar B, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: a manifestation of lost cell polarity. *Cancer Sci* 2009;100:1151-7.
20. Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, et al. Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands. *Hum Mol Genet* 2003;12:575-82.

21. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 2009;136:2137-48.
22. Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, et al. E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:1897-903.
23. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al. Germline mutations of the E-cadherin(CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. *J Med Genet* 2004;41:e89.
24. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004;203:681-7.
25. Rogers WM, Dobo E, Norton JA, et al. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2008;32:799-809.
26. Karam SM, Straiton T, Hassan WM, Leblond CP. Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. *Stem Cells* 2003;21:322-36.
27. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004;53:814-20.
28. Lee AF, Rees H, Owen DA, Huntsman DG. Periodic acid-schiff is superior to hematoxylin and eosin for screening prophylactic gastrectomies from CDH1 mutation carriers. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1007-13.
29. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004;41:508-17.
30. Suriano G, Yew S, Ferreira P, et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res* 2005;11:5401-9.
31. Blair V, Martin I, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:262-75.
32. Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer* 2008;113:1850-6.
33. van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ, et al. [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res* 2004;10:6456-9.
34. Barber ME, Save V, Carneiro F, et al. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008;216:286-94.
35. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-9.
36. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004;91:528-39.
37. Fein M, Fuchs KH, Thalheimer A, Freys SM, Heimbucher J, Thiede A. Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;247:759-65.
38. Francis WP, Rodrigues DM, Perez NE, Lonardo F, Weaver D, Webber JD. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *JSL* 2007;11:142-7.
39. Zhang X, Tanigawa N, Nomura E, Lee SW. Curability of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: an analysis of 10 years' experience. *Gastric Cancer* 2008;11:175-80.

40. Mayrbaeurl B, Keller G, Schauer W, et al. Germline mutation of the E-cadherin gene in three sibling cases with advanced gastric cancer: clinical consequences for the other family members. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:306-10.
41. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery* 2011;149:347-55.
42. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:142-50.
43. Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A Prospective Study of Total Gastrectomy for CDH1-Positive Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011.

**Figuras:**

Figura 1



(Adaptado de Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010;47:436-44.)

# Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

**Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.**

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

### Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés. Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra. Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

#### Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

#### Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

#### Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

#### Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

#### Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

#### Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

#### Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

#### Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

#### Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

#### Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

#### Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

#### Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

#### Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

#### Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de  $p$  é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $p < 0,0001$ .

#### Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

#### Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

#### Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

##### 1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

##### 2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

##### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

##### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

##### 5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

##### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

##### 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

##### 8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

##### 9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

#### Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

#### Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

#### Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

#### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

**Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA  
Faculdade de Medicina do Porto  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

**CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

**MANUSCRITOS ACEITES**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word<sup>®</sup>, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.