



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Maria Leonor Táboas Simões
Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Leonor Táboas Simões
Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cirurgia**

março, 2014

FMUP

Eu, MARIA LEONOR TÁBOAS SIMÕES, abaixo assinado, nº mecanográfico 080801176, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato 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, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Leonor Taboas Simões

NOME

MARIA LEONOR TABOAS SIMÕES

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13562285

m.leonor.simoes17@gmail.com

912407822

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

080801176

20.03.2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

CIRURGIA GERAL

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal

ORIENTADOR

MESTRE LAURA ELISABETE RIBEIRO BARBOSA

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Maria Leonor Taboas Simões

Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal

Obesity: impact on Colorectal Cancer

Maria Leonor Táboas Simões

Licenciada em Ciências Básicas da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal

Resumo

Introdução: A prevalência crescente de obesidade constitui um grave problema de saúde pública, associando-se a um aumento do risco de inúmeras patologias que resultam em morbimortalidade significativa. Entre estas parecem estar diversas neoplasias, como o carcinoma colorretal (CCR). O objetivo deste trabalho consiste em avaliar o impacto da obesidade como fator de risco para CCR e discutir os mecanismos que podem estabelecer uma ligação entre esta neoplasia e a obesidade.

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, limitada a dez anos, com inclusão dos artigos considerados relevantes após leitura do título e resumo.

Resultados: Existe uma associação positiva estatisticamente significativa entre o CCR e a obesidade, sendo o risco associado mais forte para o género masculino e para o cólon comparativamente ao reto, na maioria dos estudos. Também se verificou um risco maior considerando medidas de obesidade visceral comparativamente ao índice de massa corporal. Os resultados mais inconsistentes foram verificados para o risco de carcinoma do reto no género feminino. Relativamente à associação comparando entre cólon proximal e distal e ao efeito de uma variação ponderal na vida adulta no risco de carcinoma do cólon, a evidência é ainda limitada e discordante.

Conclusões: Apesar de ainda não se compreender totalmente os mecanismos que estão subjacentes à associação verificada entre a obesidade e o CCR, têm sido propostas algumas hipóteses, que se focam essencialmente na atividade metabólica e hormonal da adiposidade visceral. Este trabalho alerta para a importância da obesidade como fator de risco para CCR, reforçando a importância do controlo do peso corporal e da acumulação de gordura corporal em excesso. Novas vias de investigação podem ganhar relevância no futuro e esclarecer algumas questões para as quais a evidência é ainda limitada.

Palavras-chave: obesidade; cancro colorretal; fatores de risco; índice de massa corporal; obesidade abdominal.

Abstract

Introduction: The increasing prevalence of obesity is a serious public health problem which is associated with an increased risk of many diseases that result in great morbidity and mortality. Some cancers seem to be among these, one of these being colorectal carcinoma (CRC). The aim of this study is to evaluate the impact of obesity as a risk factor for CRC and to discuss the mechanisms that may establish a link between this cancer and obesity.

Methods: A research was conducted in PubMed database, limited to ten years, with the articles considered to be relevant being selected after reading the title and abstract.

Results: There is a statistically significant positive association between CRC and obesity, with the risk being higher for males and for colon compared with the rectum, for most studies. The associations were also stronger considering measures of visceral obesity than the body mass index. The most inconsistent results were observed for the risk of rectal cancer in females. In what concerns the association comparing between proximal and distal colon and the effect of a weight change during adulthood in the risk of colon carcinoma, the evidence is still limited and discordant.

Conclusions: Although the mechanisms that underlie the observed association between obesity and CRC are not yet fully understood, some hypothesis have been proposed, which focus primarily on metabolic and hormonal activity of visceral adiposity. This study highlights the importance of obesity as a risk factor for CRC, reinforcing the importance of the weight control and the avoidance of excess body fat accumulation. New approaches of research may become more relevant in the future and may help to clarify some issues for which the evidence is still limited.

Keywords: obesity; colorectal neoplasms; risk factors; body mass index; abdominal obesity.

Abreviaturas

OMS: Organização Mundial de Saúde

IMC: Índice de massa corporal

CCR: Carcinoma colorretal

PC: Perímetro de cintura

RCA: Razão cintura-anca

IARC: *International Agency for Research into Cancer*

WCRF: *World Cancer Research Fund*

RR: Risco relativo

IC: Intervalo de confiança

IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*

IGFBP: *Insulin-like growth factor binding protein*

DM: *Diabetes Mellitus*

PI3K: *phosphatidylinositol 3-kinase*

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*

NF- κ B: *Nuclear factor-KB*

STAT: *Sinal transducers and activators of transcription*

Adipo-R: *Adiponectin-receptor*

COX-2: Cicloxigenase-2

TNF- α : *Tumor necrosis factor- α*

IL: Interleucina

PCR: Proteína C reativa

THS: Terapêutica hormonal de substituição

IGF-1R: *Insulin-like growth factor-1 receptor*

IRS-1: *Insulin receptor substrate-1*

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como critério para obesidade um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 Kg/m²(1).

Globalmente o IMC médio tem aumentado nas últimas 3 décadas(2), tendo a prevalência de obesidade a nível mundial quase duplicado entre 1980 e 2008(1). Em 2008 a OMS estimou uma prevalência de obesidade a nível mundial de 11% na população adulta (idade ≥ 20 anos)(1) e na Europa de cerca de 23% entre as mulheres e 20% entre os homens(3), tendo nos EUA sido estimada em 2009-2010 uma prevalência de obesidade de 35.5% entre os homens e 35.8% entre as mulheres(4). Entre os países com maior prevalência de obesidade estão os EUA, México e Nova Zelândia(5).

O excesso de peso e a obesidade estão na origem de pelo menos 2.8 milhões de mortes por ano(1), não sendo a obesidade causa de morte por si, mas pelas complicações que acarreta, que diminuem a longevidade(6). Grande parte da incapacidade e dos custos associados com a obesidade têm sido atribuídos ao aumento do risco de doenças crónicas como a doença cardiovascular e a diabetes(7) bem como de vários tipos de cancro(8). De facto, até 20% de todos os cancros podem estar relacionados com a obesidade(9), incluindo-se nestes o carcinoma do endométrio, da mama pós-menopausa, carcinoma colorretal (CCR), adenocarcinoma esofágico ou carcinoma renal(10). Foi estimado que nos EUA 14 a 20% de todas as mortes por cancro estejam relacionadas com o excesso de peso e a obesidade(11).

Especificamente para o CCR, estima-se um risco cumulativo de 5% na população geral(12), e é a nível global o terceiro cancro mais incidente no género masculino e o segundo no género feminino, com um total de 694 000 mortes estimadas para os dois géneros em 2012(13). As suas taxas de incidência variam consideravelmente em todo o Mundo, sendo as mais elevadas observadas na Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte e as mais baixas na África e Ásia Central e do Sul(14). Nos EUA o CCR é o terceiro cancro mais incidente tanto para o

género masculino como para o feminino, com um total de 51 690 mortes estimadas para os dois géneros em 2012, sendo a segunda causa de morte por cancro. É estimada uma taxa de sobrevivência relativa aos 5 anos de 64% para todos os estadios de CCR, variando esta taxa consoante o estadio ao diagnóstico entre 90% para CCR localizados e 12 % para CCR metastizados à distância(14).

A maior parte dos casos de CCR ocorrem esporadicamente (70-80%), e cerca de 15% parecem resultar de mutações germinativas, tais como Carcinoma Colorretal Hereditário Não Polipóide e Polipose Adenomatosa Familiar (15). Estudos de migração, juntamente com as variações nas taxas de incidência de CCR ao longo do tempo nos vários países do Mundo, sugerem que a forma esporádica possa ser atribuível a vários fatores ambientais e do estilo de vida, tais como os hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade(16). O facto de a obesidade constituir a segunda principal causa de morte evitável nos EUA, apenas suplantada pelo tabagismo(17), constitui um fator a apoiar a importância do estudo desta associação, nomeadamente tendo em vista estratégias preventivas dos fatores de risco de CCR potencialmente modificáveis. O estudo do impacto da obesidade no CCR tem ganho um interesse crescente nos últimos anos e são vários os estudos que apontam uma associação entre eles(18).

Assim, a realização desta monografia tem como objetivo fazer uma revisão do impacto da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de CCR e dos mecanismos biológicos que poderão explicar esta associação, bem como enunciar as limitações encontradas na literatura existente sobre o tema.

Métodos

Para a revisão das citações relevantes subjogadas ao tema do impacto da obesidade no CCR, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE via PubMed, com restrição a artigos de língua portuguesa e inglesa e com limite temporal de dez anos. Foram utilizadas diferentes combinações dos termos *obesity*, *colorectal neoplasms*, *risk factors*, *body mass index* e *abdominal obesity* e feita uma seleção dos artigos considerados relevantes para leitura integral, com base no título e resumo. Foram posteriormente selecionados, de entre esses, aqueles que correspondiam aos objetivos pretendidos nesta abordagem (estudos que avaliassem o risco de CCR, carcinoma do cólon e/ou reto associado à obesidade, bem como mecanismos fisiopatológicos envolvidos). Adicionalmente, foram revistas as listas de referências dos artigos relevantes e incluídos os artigos considerados com pertinência adicional para o trabalho. No total, foram incluídos neste trabalho 106 publicações.

Resultados

Diferentes medidas antropométricas

Ao longo dos anos têm surgido diferentes medidas para quantificação da gordura corporal e da obesidade. Este facto está bem patente nos diferentes estudos que avaliam a associação entre a obesidade e o CCR, daí que seja importante detalhar alguns aspetos relevantes em relação a este tópico.

A medida de gordura corporal mais frequentemente utilizada nos diferentes estudos é o IMC, sendo que a OMS define obesidade para valores de IMC iguais ou superiores a 30 kg/m^2 (1). Apesar de muito usado, o IMC tem sido associado a diversas limitações, como sejam a incapacidade de diferenciar massa corporal gorda e magra (variável consoante o género, idade, etnia ou local geográfico), não considerar a distribuição da gordura (subcutânea e visceral) e ainda, a inexistência de valores limite específicos para certos grupos étnicos mais heterogéneos, sobretudo asiáticos, em que se estimam valores habitualmente inferiores aos sugeridos pela OMS (19).

Importa ainda referir que muitos estudos se baseiam no auto-relato do IMC (em detrimento da sua medição direta) e que o peso corporal tende a ser sub-relatado, especialmente por indivíduos com excesso de peso e obesidade, culminando em valores de IMC geralmente inferiores(10).

No que concerne à distribuição da gordura corporal, tem sido cada vez mais reconhecida a sua importância na patogénese das várias co-morbilidades da obesidade. A evidência biológica que sustenta a associação entre a obesidade e o CCR foca-se primariamente na atividade hormonal e metabólica da gordura abdominal(7), tendo sido demonstrado que a associação entre CCR e obesidade é mais forte utilizando medidas de adiposidade visceral, relativamente ao IMC(20).

Assim, alguns autores têm vindo a sugerir medidas como o perímetro de cintura (PC) ou a razão cintura-anca (RCA) como marcadores de obesidade visceral, numa tentativa de ultrapassar as limitações do IMC. Pela sua facilidade de medição comparativamente à RCA, o PC é mais comumente utilizado(21). Contudo, estas medidas estão mais frequentemente associadas a erros de medição(10), não permitem diferenciar com exatidão gordura subcutânea de visceral (7) e os seus valores limite têm sido mais estudados nas populações europeias, sendo pouco validados noutras etnias, particularmente em asiáticos, em que se estimam valores inferiores aos sugeridos pela OMS, tal como acontece para o IMC (19).

Os valores limite de PC e RCA diferem consoante o género, facto que reflete o padrão de distribuição das reservas de gordura, que é tipicamente diferente entre os dois géneros, e tende a variar com a idade(10). Considera-se que o risco de complicações metabólicas está substancialmente aumentado para valores de PC superiores a 102 centímetros para o género masculino e superiores a 88 centímetros para o feminino(21). Relativamente à RCA, considera-se existir esse mesmo risco para valores iguais ou superiores a 0.90 e 0.85, no género masculino e feminino, respetivamente.

Alguns autores têm vindo a propor outras medidas, como por exemplo a medição da acumulação de gordura visceral diretamente através de ressonância magnética nuclear ou tomografia computadorizada(19), contudo, a acrescentar ao custo mais elevado(10) e ao facto de não se ter estabelecido nenhuma técnica ou localização padronizadas para a sua avaliação(7), estas medidas também mostraram diferentes tendências entre géneros e etnias, sem valores limite universais bem documentados(19), sendo rara a sua utilização em estudos epidemiológicos de larga escala(10).

Para sumariar, poder-se-á concluir que não existe uma medida de obesidade amplamente aceite e que possa ser aplicada com rigor a todas as populações, géneros e grupos etários. Não obstante, dada a facilidade e fiabilidade da sua medição e apesar das limitações, o IMC tem

sido a medida mais usada para estimativa de obesidade nos vários estudos, na área do CCR(19).

Associação entre a obesidade e o desenvolvimento de CCR

A associação entre a obesidade e o CCR tem sido alvo de um interesse crescente nos últimos anos. A importância da compreensão desta associação tem interesse no rastreio, na prevenção e no tratamento destes tumores. Assim, nos últimos 25 anos têm sido publicados diversos estudos que pretendem investigar o impacto das diferentes medidas de obesidade no risco de desenvolvimento de CCR, a sua relação com o género e a localização tumoral (18).

Em 2001, a *International Agency for Research into Cancer* (IARC) reconheceu o CCR como sendo um dos cancros associados à obesidade(22), e em 2007 o relatório do *World Cancer Research Fund* (WCRF) concluiu haver evidência suficiente para considerar a gordura corporal como fator de risco para o CCR, tendo sido ainda sugerido neste relatório que a associação entre o IMC e o risco neoplásico poderia diferir entre o carcinoma do cólon e reto e consoante o género(10).

Os resultados obtidos em relação aos riscos relativos (RR), com intervalos de confiança (IC) de 95%, em 7 meta-análises publicadas entre 2007 e 2013 (23-29), são neste trabalho expostos no quadro I, em anexo, que os agrupa segundo medidas antropométricas, género e localização tumoral, de forma a facilitar a interpretação dos mesmos.

Assim, *sem separar por género*, obtiveram-se associações positivas sempre estatisticamente significativas tanto para o CCR no geral, como para o carcinoma do cólon ou do reto isoladamente, considerando quer o IMC, quer o PC. Foi ainda verificado que, para ambas as medidas antropométricas, as associações foram consistentemente mais fortes para carcinoma do cólon em relação ao reto. Adicionalmente, verificaram-se associações positivas mais fortes

quando se avaliou para medidas de obesidade visceral (PC) do que obesidade geral (IMC), para as várias localizações tumorais.

Para o *género masculino*, considerando os vários resultados para as diferentes medidas antropométricas, verificaram-se associações positivas sempre com significado estatístico quando se analisou o risco de carcinoma do cólon e de CCR. Para o carcinoma do reto, na maioria das associações considerando o IMC e a RCA obteve-se significado estatístico, tendo sido os resultados menos consistentes quando se considerou o PC, em que não se verificaram associações estatisticamente significativas, ainda que estas tenham sido sempre positivas. Tal como na análise sem divisão por género, verificou-se na análise isolada para o género masculino que as associações obtidas foram no geral mais fortes para carcinoma do cólon comparativamente com carcinoma do reto. Verificou-se ainda que, utilizando o mesmo critério (comparação entre os quantis superior e inferior) para as três medidas antropométricas analisadas, o risco tumoral associado (quando houve significado estatístico) foi superior quando se consideraram medidas de obesidade visceral em relação ao IMC, tendo as associações mais fortes sido obtidas na análise do risco neoplásico segundo a RCA.

Para o *género feminino* verificaram-se resultados menos consistentes do que os encontrados para o género masculino. Verificaram-se associações positivas com significado estatístico quando se analisou o risco de carcinoma do cólon e de CCR associado à obesidade, mas no caso do carcinoma do reto foram bastante frequentes as associações sem significado estatístico, para as várias medidas antropométricas. Adicionalmente, quando se avaliou o risco neoplásico considerando medidas de obesidade visceral, verificaram-se associações mais fortes comparativamente a quando se considerou o IMC, tal como já se tinha verificado para o género masculino ou sem separação dos géneros. No género feminino a diferença entre os resultados considerando medidas de obesidade geral e visceral pareceu ser mais pronunciada do que no género masculino.

Comparando entre os dois géneros, para além da já referida maior inconsistência dos resultados para o género feminino sobretudo para o carcinoma do reto, verificou-se ainda que, entre os resultados que foram estatisticamente significativos, as associações foram mais fortes no género masculino que no feminino, para as diferentes localizações anatómicas tumorais.

Comparação do risco entre carcinoma do cólon proximal e distal

Têm surgido alguns estudos a investigar a associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização anatómica (proximal ou distal), no entanto os resultados têm sido discordantes (30-34).

Para a análise por localização anatómica tumoral do carcinoma do cólon, poder-se-á definir como localização proximal, o cólon ascendente (incluindo apêndice e cego) e a metade proximal do cólon transversal (incluindo o ângulo hepático) e como localização distal, a metade distal do cólon transversal (incluindo o ângulo esplénico), o cólon descendente e o cólon sigmóide (31, 33).

Em dois estudos de meta-análise publicados em 2007(26) e 2009(24) os autores concluíram não ser possível afirmar que existam diferenças estatisticamente significativas entre as associações para o carcinoma do cólon proximal e cólon distal, em ambos os géneros. Como limitação destas meta-análises, há a referir que entre os estudos incluídos, poucos consideravam a divisão entre cólon proximal e distal e que por isso, foi analisado um reduzido número de estudos, o que pode ter condicionado os resultados.

Efeito da variação do peso no risco de carcinoma do cólon

Apesar da associação entre a obesidade e o risco de carcinoma do cólon estar relativamente bem estudada, o efeito da variação do peso no risco de desenvolver esta neoplasia tem sido menos explorado e talvez esta limitação explique a existência de estudos que apontam para resultados contraditórios.

Assim, têm-se verificado algumas associações positivas, estatisticamente significativas, entre um ganho ponderal na idade adulta e carcinoma do cólon para o género masculino (31, 35-38). Todavia, destes estudos, aqueles que incluíram também participantes do género feminino, não encontraram associações estatisticamente significativas entre o ganho ponderal e o risco de carcinoma do cólon neste género (31, 37, 38). Em oposição, há estudos que, estratificando por género, encontraram associações positivas com significado estatístico entre um aumento ponderal na idade adulta e o risco de carcinoma do cólon no género feminino, mas não no masculino, e que este aumento de risco no género feminino teria uma magnitude diferente consoante a década de vida em que o aumento ponderal ocorresse (39). Por sua vez, foi também relatada evidência a favor de um aumento de risco de carcinoma do cólon associado a um ganho ponderal na idade adulta em ambos os géneros (40).

Em relação ao efeito de uma perda ponderal durante a idade adulta, foi descrita evidência de uma redução estatisticamente significativa do risco de carcinoma do cólon no género masculino mas não no feminino(41), enquanto outros estudos apontam para uma ausência de significado estatístico para esta associação não apenas para o género feminino, mas também para o masculino(31, 42). Por sua vez, um outro estudo sugeriu uma redução do risco de desenvolvimento de CCR em doentes obesos de ambos os géneros submetidos a cirurgia bariátrica comparativamente a doentes obesos não submetidos a qualquer cirurgia de redução de peso, mas este resultado não apresentou significado estatístico(43).

Discussão

Os mecanismos biológicos que permitem explicar a associação observada entre a obesidade e o CCR não estão ainda completamente esclarecidos, pelo que se torna importante a sua discussão. Assim, têm sido sugeridas várias hipóteses, que se focam fundamentalmente na atividade metabólica e hormonal da adiposidade visceral, o que está de acordo com o achado observado de que a associação entre a obesidade e o CCR é, no geral, mais forte quando se consideram medidas desta adiposidade do que quando se usa o IMC. As razões pelas quais o risco de CCR é maior para o género masculino e para o cólon em relação ao reto, ainda não são totalmente compreendidas, mas apontam-se de seguida alguns aspetos que podem ajudar a explicar essas diferenças.

Uma das hipóteses que tem sido avançada para explicar a associação entre a obesidade e o CCR relaciona-se com a *insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina-1(IGF-1) e as proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs)*. A obesidade, sobretudo a visceral, está associada com insulinoresistência, hiperinsulinemia e desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2(44-47), estando a concentração plasmática de insulina aumentada em indivíduos obesos comparativamente a não obesos, independentemente de serem ou não diabéticos(48). A insulina pode estimular a proliferação celular quer através da ativação direta dos recetores da insulina ou do IGF-1 (via menos importante), quer através da inibição das proteínas de ligação ao IGF (via mais importante), com conseqüente aumento do IGF-1 livre e biodisponível e mudanças concomitantes no ambiente celular (proliferação celular aumentada e inibição da apoptose), favorecendo assim a formação neoplásica (49-52). Evidência epidemiológica indica que concentrações elevadas de insulina, de peptídeo C (um marcador da secreção pancreática de insulina) (53, 54), assim como a DM tipo 2(50) e a carga glicémica dietética (55), estão associadas com um risco aumentado de CCR.

Também se têm verificado níveis mais elevados de IGF-1 livre e biodisponível em obesos comparativamente com não obesos(48) e que a ligação do IGF-1 ao seu recetor, consequentemente ativando-o, estimula duas vias de sinalização principais (PI3K-AKT e Ras-Raf-MAPK) com múltiplos efeitos na regulação genética e na expressão, ativação e translocação proteicas (56), resultando entre outros efeitos, em inibição da apoptose e facilitação da progressão do ciclo celular tanto em linhagens celulares normais como neoplásicas(48), para além de promover a angiogénese(57). As concentrações de IGF-1 total circulante têm sido diretamente associadas com um risco aumentado de CCR(58), ao passo que as concentrações de IGFBP-1 têm-se associado inversamente com este risco(59). A acrescentar a isto, as células no carcinoma do cólon parecem sobre-expressar os recetores do IGF-1(60) e o silenciamento desta expressão mostrou-se capaz de inibir a proliferação celular *in vitro* e aumentar a sensibilidade das células humanas do carcinoma do cólon à quimioterapia (61), podendo portanto a perturbação destas vias levar ao desenvolvimento de malignidade.

A hormona de crescimento é o regulador primário da produção hepática de IGF-1 e a insulina tem a capacidade de regular parcialmente os recetores desta hormona, aumentando o seu número (52). Um dado interessante relacionado com esta hormona é a observação de que a acromegalia, que se caracteriza por hipersecreção sustentada de hormona de crescimento e consequentemente de IGF-1, e que serve como um modelo para os efeitos de um aumento das concentrações de IGF-1 livre, resulta na proliferação das células epiteliais do cólon e tem sido associada com um risco aumentado de CCR(62).

Adicionalmente, importa ainda realçar que as concentrações médias de IGF-1 circulante são mais elevadas no género masculino comparativamente com o feminino(63), o que pode contribuir para explicar as diferenças por género observadas a nível de risco de CCR associado com a obesidade.

Uma outra hipótese proposta para explicar a associação estudada atribui importância ao tecido adiposo e às adipocinas por ele produzidas, nomeadamente a leptina e a adiponectina. Assim, os *adipócitos e pré-adipócitos* por si têm-se mostrado capazes de promover a proliferação de várias linhagens celulares tumorais no carcinoma do cólon, numa via em parte regulada pela leptina, mas não completamente dependente desta(64). Adicionalmente, a adiposidade associa-se a níveis plasmáticos aumentados de leptina e diminuídos de adiponectina (65-68).

A adipocina mais abundante é a *adiponectina*, que é secretada sobretudo pelo tecido adiposo visceral, e cujos níveis plasmáticos na obesidade se encontram, como já referido, diminuídos(68). A obesidade parece diminuir a expressão dos seus recetores, *adipoR1* e *adipoR2*, diminuindo conseqüentemente a sensibilidade à adiponectina, o que por sua vez leva a um ciclo vicioso de insulinoresistência (a expressão destes recetores associa-se de forma inversa com a concentração plasmática de insulina) (69). Através da ligação a estes recetores principais, esta adipocina ativa diversas vias de sinalização intracelular (a mais importante sendo a via MAPK)(69), resultando na sua ação como agente insulino-sensibilizante, regulador negativo da angiogénese e indutor de infiltração tumoral pelos macrófagos, tendo-se verificado que inibe o crescimento tumoral no CCR em modelos animais (68, 70-73). Vários estudos verificaram uma associação inversa entre os seus níveis plasmáticos e o risco de CCR no género masculino(74-76) mas não no feminino (75, 76), o que é mais um facto que pode ajudar a explicar a diferença de resultados por género na associação entre a obesidade e o CCR. Contudo, a associação entre a adiponectina e o risco de CCR permanece controversa devido a alguns resultados díspares, nomeadamente ausência de associação (77) bem como uma associação positiva, embora os autores apontem como possível explicação para este resultado o facto do grupo patológico ter apenas incluído doentes com CCR num estadio precoce, podendo isto ter condicionado os resultados (78).

Outra adipocina que parece ser muito relevante para a associação abordada é a *leptina*, cujas concentrações plasmáticas parecem ser cerca de 5 vezes superiores nos indivíduos obesos comparativamente aos não obesos (66). Os recetores da leptina expressam-se quer nas células do carcinoma do cólon humano quer no epitélio do cólon humano não transformado(79). Esta hormona parece exercer efeitos mitogénicos através da estimulação de duas vias de sinalização nas linhagens celulares do carcinoma do cólon, MAPK e NF- κ B (48), podendo ainda ativar outras vias de transdução de sinal, nomeadamente a via do STAT-3(80). Para além do seu efeito mitogénico, tem ação anti-apoptótica, pró-angiogénica e pró-inflamatória em vários sistemas celulares, tendo demonstrado estimular o crescimento tumoral no CCR *in vivo* e *in vitro* (48, 79, 81). Adicionalmente, a leptina parece estimular a capacidade invasiva de células do epitélio do cólon em estadios precoces da neoplasia, aumentando o seu potencial metastático (66, 82).

Um outro aspeto que vai de encontro aos achados encontrados de que as associações observadas entre a obesidade e o CCR são no geral mais fortes para o género masculino e para o carcinoma do cólon em relação ao reto, é o facto de se terem observado associações positivas mais fortes entre concentrações plasmáticas de leptina e o risco de carcinoma do cólon comparativamente ao reto, tendo sido estatisticamente significativas apenas no género masculino(81, 83). Contudo, uma vez mais se observam disparidades entre os estudos, uma vez que também no género feminino foram verificadas associações positivas significativas(84, 85) e outros estudos descreveram níveis normais de leptina em indivíduos com CCR (86, 87), apontando os autores que o facto de a leptina não ter sido medida usando um método de rotina padronizado pode ter contribuído para as discrepâncias dos resultados.

A obesidade tem sido associada também a um *estado inflamatório crónico sistémico de baixo grau*, em que ocorre uma produção anormalmente elevada de citocinas pró-inflamatórias(19, 20) e que parece envolver a via do NF- κ B. Assim, verifica-se que este fator nuclear, ao ser

ativado por uma variedade de citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α e a IL-1), induz a expressão dos genes pró-inflamatórios que codificam a síntese do óxido nítrico e a COX-2, promovendo assim a sobrevivência das células e, a longo-prazo, a carcinogênese(48, 88, 89). Para além disso, através da formação de espécies reativas de oxigénio, este estado inflamatório poderá afetar a regulação de genes que codificam proteínas que desempenham um papel na carcinogênese colorretal, tais como a p53, proteínas de reparação do DNA, entre outras(90). Tem sido ainda sugerido que a flora intestinal humana pode estar envolvida no desenvolvimento da inflamação de baixo grau associada com a obesidade(91), contudo ainda são necessários mais estudos neste campo (92).

A investigação acerca de uma relação direta entre os marcadores inflamatórios circulantes e o CCR tem encontrado resultados controversos. Tem sido observado um aumento na concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) na obesidade, achado que se tem associado a um risco aumentado de CCR, e variações no gene da PCR parecem influenciar o risco de desenvolvimento desta neoplasia(48). Contudo, num outro estudo, apesar de se ter associado a concentração plasmática de receptor-2 solúvel do TNF (um marcador alternativo para o TNF- α) com um risco aumentado de CCR, não se verificou associação significativa com as concentrações nem de IL-6 nem de PCR(93). Verificou-se ainda que o uso de fármacos anti-inflamatórios reduziu o risco de CCR entre as mulheres com concentrações mais elevadas de receptor-2 solúvel do TNF mas não naquelas com concentrações reduzidas, sugerindo que subgrupos populacionais definidos por marcadores inflamatórios poderão obter dos agentes anti-inflamatórios benefícios diferentes(93).

Torna-se importante acrescentar ainda que existe evidência a sugerir que a ingestão energética excessiva seja por si só pró-inflamatória, mesmo na ausência de obesidade, e que concentrações plasmáticas elevadas de ácidos gordos não esterificados (que estão presentes na circulação após uma refeição, bem como na obesidade) levam a um aumento da inflamação

sistêmica. Assim, torna-se difícil separar o impacto da ingestão calórica total e da obesidade, visto que ambos estão associados com uma inflamação sistêmica aumentada(94).

Por último, será importante abordar também o papel dos esteróides sexuais (androgénios e estrogénios) na associação entre a obesidade e o CCR, sendo que estes poderão ter grande relevância na diferença de risco observada nesta associação por género.

Em relação à *testosterona*, verificou-se que as suas concentrações se associam inversamente com a adiposidade no género masculino(95) e diretamente no feminino(96). Adicionalmente, verificou-se que no género masculino o bloqueio (farmacológico) da produção androgénica resultou numa redução da sensibilidade à insulina (97) e a terapêutica com testosterona resultou no efeito oposto(98), estando concentrações elevadas de testosterona associadas a um risco inferior de DM tipo 2 no género masculino e superior no género feminino(99). A acrescentar a estes achados, um estudo evidenciou a expressão de recetores androgénicos membranares no cólon, predominantemente em linhagens celulares tumorais, tendo a sua ativação resultado numa indução de respostas anti-tumorais *in vitro* (pró-apoptóticas e de reorganização do citoesqueleto) e numa redução marcada da incidência de tumores do cólon em modelos murinos (100).

Assim, partindo do pressuposto de que a insulinoresistência parece ser um dos mecanismos que ajudam a explicar a associação entre a obesidade e o risco de CCR, propõe-se que a obesidade possa induzir uma redução das concentrações de testosterona no género masculino e que isso possa contribuir para explicar o porquê de o risco de CCR associado à obesidade ser mais marcado no género masculino comparativamente ao feminino(26).

Por sua vez, relativamente aos *estrogénios*, poderá ser útil assumir uma divisão entre mulheres estrogénio-positivas [pré-menopáusicas e submetidas a terapêutica hormonal de substituição (THS)] e estrogénio-negativas (mulheres pós-menopáusicas sem THS). Nas primeiras, independentemente do IMC, os estrogénios circulantes estão em níveis elevados e a sua fonte

predominante são os ovários (ou exógena, no caso da THS). Nas segundas, em oposição, estes níveis estão diminuídos e são mais afetados pela obesidade, pelo facto do tecido adiposo constituir a principal fonte de estrogénios após a menopausa(101), período em que se demonstrou haver uma associação positiva entre o IMC e a concentração plasmática de estradiol (96). Neste âmbito, têm sido propostos para os estrogénios quer um efeito direto (pela inibição competitiva da ligação da insulina e do IGF-1 aos seus recetores membranares, podendo reduzir o risco de carcinoma do cólon), quer um efeito indireto [através da regulação positiva dos recetores do IGF-1 (IGF-1R) e do substrato do recetor de insulina-1 (IRS-1), aumentando a suscetibilidade ao IGF-1](48, 101, 102).

O risco de CCR associado à obesidade parece estar significativamente aumentado em mulheres pré-menopáusicas, mas não em mulheres pós-menopáusicas (102, 103), em que já se mostrou até diminuído(103), não tendo contudo nestes estudos sido especificada a proporção de utilizadoras de THS. Num outro estudo que considerou este fator, separando as mulheres em estrogénio-positivas e estrogénio-negativas, foi demonstrado que as segundas tinham um risco aumentado de carcinoma do cólon independentemente do IMC, mas que o risco nas mulheres estrogénio-positivas aumentava mais de duas vezes para um IMC igual ou superior a 30Kg/m²(101). Face a estes achados, foi colocada a hipótese que nas mulheres estrogénio-positivas exista uma regulação positiva do IGF-1R e do IRS-1 por haver abundância de estrogénios, e que em contexto de obesidade o efeito protetor destas hormonas esteja atenuado. Tal facto tem-se proposto poder ser explicado pela existência de elevadas concentrações de insulina e de IGF-1 circulante na obesidade, que se podem ligar a estes recetores (presentes em número aumentado) e assim aumentar o risco de carcinoma do cólon(101, 102). Em oposição, as mulheres estrogénio-negativas que haviam perdido o efeito protetor dos estrogénios após a menopausa, em contexto de obesidade têm mais estrogénio disponível para inibir os recetores do IGF-1 e da insulina (que não estão regulados positivamente como no grupo anterior), pelo que este efeito benéfico da obesidade se

sobrepõe neste contexto ao seu efeito nefasto (relacionado com a insulina e o IGF-1) e assim não se verifica o aumento do risco de carcinoma do cólon associado à obesidade verificado nas mulheres estrogénio-positivas.

Posto isto, verifica-se que o efeito da obesidade no risco de CCR pode estar modificado nas mulheres devido à influência dos estrogénios, fator que nem sempre é tido em conta nos estudos realizados, podendo isto estar na base dos resultados mais inconsistentes e fracos no género feminino comparativamente ao masculino(102).

Torna-se ainda importante fazer referência neste trabalho a algumas limitações relacionadas em parte com a falta de uniformização encontrada na literatura existente, nomeadamente em relação às medidas antropométricas e categorias de obesidade utilizadas (24, 28, 104), às características sociodemográficas dos participantes como sejam as suas faixas etárias (23, 27, 28), à duração dos períodos de *follow-up*(28), ou ao método de verificação do diagnóstico de CCR (25), o que por vezes dificulta a comparação entre os resultados dos vários estudos.

A acrescentar a esta dificuldade, entre os estudos acresce a multifatoriedade do CCR, que pode influenciar a obesidade. De entre esses fatores, poderão ser referidos a atividade física, tabagismo, consumo de álcool, história familiar, padrões dietéticos específicos (como por exemplo consumo de carnes vermelhas, dieta hiperlipídica, consumo de fibras ou ácido fólico), entre outros (18, 24-28, 38, 94, 104, 105).

Futuramente, dado que este trabalho confirma existirem diferenças nos resultados obtidos por género e localização anatómica tumoral (entre cólon e reto) e consoante as medidas antropométricas utilizadas, é importante que esses parâmetros sejam considerados em novas investigações. Terá ainda interesse clarificar melhor os resultados mais inconsistentes observados nas mulheres, designadamente através de estudos que entrem em consideração com o estado pré ou pós-menopausa e/ou o uso de terapia hormonal de substituição. Também a nível da associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização

anatômica (proximal ou distal), uma vez que ainda existe pouca evidência e que esta é discordante, deverão ser realizados novos estudos. Nestes deverão ser adotadas as mesmas definições para a localização proximal e distal no cólon. Por sua vez, no que se refere ao efeito de um ganho ponderal no risco de carcinoma do cólon, dada a pouca investigação e os resultados contraditórios encontrados, será útil um maior esclarecimento deste efeito no futuro através da realização de mais estudos, estratificando por gênero e pela variação ponderal nas várias décadas de vida. Similarmente, uma vez que a evidência em relação ao impacto de uma redução ponderal na vida adulta nesse risco neoplásico é ainda limitada, deverão ser realizados também mais estudos nesta matéria, nomeadamente acerca do impacto da redução ponderal consequente a intervenções cirúrgicas bariátricas no risco de desenvolvimento deste tipo de neoplasia, assunto que ainda está pouco estudado.

Por fim, uma vez que existem bastantes resultados discordantes relativamente aos mecanismos biológicos e que estes não são totalmente compreendidos, assim como a razão para o risco ser maior para o gênero masculino e para o carcinoma do cólon em relação ao reto, mais estudos são necessários. A flora intestinal humana e as células estromais mesenquimatosas(106) parecem ser fatores também implicados nesta associação, o que merece investigação adicional no futuro.

Conclusões

Este trabalho permite concluir que existe uma associação estatisticamente significativa entre a obesidade e o risco de CCR. Este risco é, na maioria dos estudos, maior para o género masculino, e para o carcinoma do cólon comparativamente ao reto. No género feminino verificam-se resultados mais inconsistentes, sobretudo para carcinoma do reto. As medidas de obesidade visceral mostraram ser preditores de risco de CCR mais sensíveis do que o IMC, particularmente no género feminino.

Relativamente à associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização anatómica (proximal ou distal), a evidência existente é ainda reduzida e discordante, sendo insuficiente para se poderem tirar conclusões, o mesmo se verificando para o efeito de uma variação ponderal na vida adulta.

Apesar dos mecanismos biológicos que podem ajudar a explicar esta associação não serem atualmente completamente esclarecidos, sugere-se que possam envolver a insulina, o IGF-1 e as IGFbps, o tecido adiposo e a adiponectina e leptina, a inflamação crónica sistémica de baixo grau presente na obesidade e os esteróides sexuais.

No futuro, será fundamental a realização de mais estudos com o objetivo de clarificar as razões para as variações encontradas no risco de CCR por género e localização tumoral, assim como compreender melhor os mecanismos biológicos subjacentes a esta associação, ultrapassando algumas das limitações dos estudos publicados até à data.

Em conclusão, dada a prevalência crescente da obesidade e as elevadas incidência e mortalidade do CCR, a sua prevenção é essencial e pode contribuir para o aumento da

sobrevida. A verificação da existência de uma associação entre a obesidade e o CCR vem reforçar a importância do controle do peso corporal e da acumulação de gordura em excesso no organismo.

Bibliografia

1. WHO: Obesity and Overweight. 2011; Fact sheet N°311. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
2. FINUCANE MM, STEVENS GA, COWAN MJ, et al.: National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765)557-67.
3. WHO. Obesity: data and statistics: WHO Regional Office for Europe. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
4. FLEGAL KM, CARROLL MD, KIT BK, OGDEN CL: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5)491-7.
5. OECD. Obesity Update 2012. Disponível em: <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf>
6. FONTAINE KR, REDDEN DT, WANG C, WESTFALL AO, ALLISON DB: Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2)187-93.
7. RICKLES AS, IANNUZZI JC, MIRONOV O, et al.: Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg*. 2013;17(1)133-43;
8. RENEHAN AG, TYSON M, EGGER M, HELLER RF, ZWAHLEN M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612)569-78.
9. WOLIN KY, CARSON K, COLDITZ GA: Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15(6)556-65.
10. WCRF. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington: American Institute for Cancer research; 2007.
11. CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17)1625-38.
12. ANDRIEU N, LAUNOY G, GUILLOIS R, ORY-PAOLETTI C, GIGNOUX M: Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003;39(13)1904-11.
13. IARC. Globocan 2012 Cancer Fact Sheets. 2012. Disponível em http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
14. SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1)10-29.
15. SOUGLAKOS J: Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig dis* 2007;25(1)9-19.
16. JOHNSON IT, LUND EK: Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(2)161-81.
17. MOKDAD AH, MARKS JS, STROUP DF, GERBERDING JL: Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291(10)1238-45.
18. MOORE LL, BRADLEE ML, SINGER MR, et al.: BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4)559-67.
19. GRIBOVSKAJA-RUPP I, KOSINSKI L, LUDWIG KA: Obesity and colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24(4)229-43.
20. DE PERGOLA G, SILVESTRIS F: Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546.
21. WHO. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: 2008. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf

22. IARC. Handbooks of Cancer Prevention. In: Weight Control and Physical Activity. Lyon: 2002.
23. DAI Z, XU YC, NIU L: Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13(31)4199-206.
24. HARRISS DJ, ATKINSON G, GEORGE K, et al.: Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11(6)547-63.
25. MOGHADDAM AA, WOODWARD M, HUXLEY R: Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12)2533-47.
26. LARSSON SC, WOLK A: Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3)556-65.
27. NING Y, WANG L, GIOVANNUCCI EL: A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010;11(1)19-30.
28. MA Y, YANG Y, WANG F, et al.: Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8(1)e53916.
29. GUH DP, ZHANG W, BANSBACK N, AMARSI Z, BIRMINGHAM CL, ANIS AH: The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;988.
30. LE MARCHAND L, WILKENS LR, MI MP: Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992;3(4)349-54.
31. LAAKE I, THUNE I, SELMER R, TRETLI S, SLATTERY ML, VEIEROD MB: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of cancer in the proximal and distal colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6)1511-22.
32. CAAN BJ, COATES AO, SLATTERY ML, POTTER JD, QUESENBERRY CP, JR., EDWARDS SM: Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(2)178-84.
33. MACINNIS RJ, ENGLISH DR, HOPPER JL, HAYDON AM, GERTIG DM, GILES GG: Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(4)553-9.
34. MATSUO K, MIZOUE T, TANAKA K, et al.: Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol* 2012;23(2)479-90.
35. NOMURA A, HEILBRUN LK, STEMMERMANN GN: Body mass index as a predictor of cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(2)319-23.
36. THYGESEN LC, GRONBAEK M, JOHANSEN C, FUCHS CS, WILLETT WC, GIOVANNUCCI E: Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer* 2008;123(5)1160-5.
37. CAMPBELL PT, COTTERCHIO M, DICKS E, PARFREY P, GALLINGER S, MCLAUGHLIN JR: Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(9)1735-44.
38. BASSETT JK, SEVERI G, ENGLISH DR, et al.: Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11)2978-86.
39. NOCK NL, THOMPSON CL, TUCKER TC, BERGER NA, LI L: Associations between obesity and changes in adult BMI over time and colon cancer risk. *Obesity* 2008;16(5)1099-104.
40. ALEKSANDROVA K, PISCHON T, BUIJSSE B, et al.: Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer* 2013;49(16)3526-36.
41. RAPP K, KLENK J, ULMER H, et al.: Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65,000 adults in Austria. *Ann Oncol* 2008;19(4)641-8.

42. STEINS BISSCHOP CN, VAN GILS CH, EMAUS MJ, et al.: Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1)139-47.
43. ADAMS TD, STROUP AM, GRESS RE, et al.: Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity* 2009;17(4)796-802.
44. KAHN BB, FLIER JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(4)473-81.
45. GIOVANNUCCI E: Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6(2)164-79.
46. MCKEOWN-EYSSEN G: Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(8)687-95.
47. KAHN SE, HULL RL, UTZSCHNEIDER KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121)840-6.
48. SIKALIDIS AK, VARAMINI B: Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathol Oncol Res* 2011;17(4)785-90.
49. RENEHAN AG, FRYSTYK J, FLYVBJERG A: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(8)328-36.
50. LARSSON SC, ORSINI N, WOLK A: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22)1679-87.
51. GIOVANNUCCI E: Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35(11-12)694-704.
52. GIOVANNUCCI E: Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131(11)3109S-20S.
53. KAAKS R, TONIOLO P, AKHMEDKHANOV A, et al.: Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(19)1592-600.
54. SCHOEN RE, TANGEN CM, KULLER LH, *et al*: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13)1147-54.
55. MICHAUD DS, FUCHS CS, LIU S, WILLETT WC, COLDITZ GA, GIOVANNUCCI E: Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1)138-47.
56. DONOHOE CL, DOYLE SL, REYNOLDS JV: Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:12.
57. WARREN RS, YUAN H, MATLI MR, FERRARA N, DONNER DB: Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 1996;271(46)29483-8.
58. RENEHAN AG, ZWAHLEN M, MINDER C, O'DWYER ST, SHALET SM, EGGER M: Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363(9418)1346-53.
59. WEI EK, MA J, POLLAK MN, *et al*: A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4)850-5.
60. OUBAN A, MURACA P, YEATMAN T, COPPOLA D: Expression and distribution of insulin-like growth factor-1 receptor in human carcinomas. *Hum Pathol* 2003;34(8)803-8.
61. YAVARI K, TAGHIKHANI M, GHANNADI MARAGHEH M, MESBAH-NAMIN SA, BABAEI MH: Downregulation of IGF-IR expression by RNAi inhibits proliferation and enhances chemosensitization of human colon cancer cells. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(1)9-16.
62. ROKKAS T, PISTIOLAS D, SECHOPOULOS P, MARGANTINIS G, KOUKOULIS G: Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14(22)3484-9.
63. JUUL A, BANG P, HERTEL NT, et al.: Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3)744-52.

64. AMEMORI S, OOTANI A, AOKI S, et al.: Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(3)G923-9.
65. GONULLU G, KAHRAMAN H, BEDIR A, BEKTAS A, YUCEL I: Association between adiponectin, resistin, insulin resistance, and colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(2)205-12.
66. JAFFE T, SCHWARTZ B: Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int J Cancer* 2008;123(11)2543-56.
67. LAUGHLIN GA, BARRETT-CONNOR E, MAY S: Sex-specific association of the androgen to oestrogen ratio with adipocytokine levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Clin endocrinol* 2006;65(4)506-13.
68. SHEHZAD A, IQBAL W, SHEHZAD O, LEE YS: Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones* 2012;11(1)8-20.
69. DALAMAGA M, DIAKOPOULOS KN, MANTZOROS CS: The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012;33(4)547-94.
70. RENEHAN AG, ROBERTS DL, DIVE C: Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1)71-83.
71. MOON HS, LIU X, NAGEL JM, et al.: Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice. *Gut* 2013;62(4)561-70.
72. SUGIYAMA M, TAKAHASHI H, HOSONO K, et al.: Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009;34(2)339-44.
73. SUN Y, LODISH HF: Adiponectin deficiency promotes tumor growth in mice by reducing macrophage infiltration. *PLoS one* 2010;5(8)e11987.
74. WEI EK, GIOVANNUCCI E, FUCHS CS, WILLETT WC, MANTZOROS CS: Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22)1688-94.
75. SONG M, ZHANG X, WU K, et al.: Plasma adiponectin and soluble leptin receptor and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Cancer Prev Res* 2013;6(9)875-85.
76. XU XT, XU Q, TONG JL, et al.: Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis* 2011;12(4)234-44.
77. LUKANOVA A, SODERBERG S, KAAKS R, JELLUM E, STATTIN P: Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2)401-2.
78. SVOBODOVA S, TOPOLCAN O, HOLUBEC L, JR., LEVY M, PECEN L, SVACINA S: Parameters of biological activity in colorectal cancer. *Anticancer res* 2011;31(1)373-8.
79. HARDWICK JC, VAN DEN BRINK GR, OFFERHAUS GJ, VAN DEVENTER SJ, PEPPELENBOSCH MP: Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterol* 2001;121(1)79-90.
80. KELESIDIS T, KELESIDIS I, CHOU S, MANTZOROS CS: Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152(2)93-100.
81. STATTIN P, LUKANOVA A, BIESSY C, et al.: Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109(1)149-52.
82. ATTOUB S, NOE V, PIROLA L, et al.: Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. *FASEB journal* 2000;14(14)2329-38.
83. STATTIN P, PALMQVIST R, SODERBERG S, et al.: Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol rep* 2003;10(6)2015-21.
84. TAMAKOSHI K, TOYOSHIMA H, WAKAI K, et al.: Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. *Oncology* 2005;68(4-6)454-61.
85. HO GY, WANG T, GUNTER MJ, et al.: Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer research* 2012;72(12)3029-37.

86. WALLACE AM, SATTAR N, MCMILLAN DC: Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clin cancer res* 1998;4(12)2977-9.
87. ARPACI F, YILMAZ MI, OZET A, et al.: Low serum leptin level in colon cancer patients without significant weight loss. *Tumori* 2002;88(2)147-9.
88. JOHN BJ, IRUKULLA S, ABULAFI AM, KUMAR D, MENDALL MA: Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11)1511-23.
89. DALGLEISH AG, O'BYRNE K: Inflammation and cancer: the role of the immune response and angiogenesis. *Cancer treat res* 2006;1301-38.
90. ULLMAN TA, ITZKOWITZ SH: Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterol* 2011;140(6)1807-16.
91. CANI PD, OSTO M, GEURTS L, EVERARD A: Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes* 2012;3(4)279-88.
92. SERINO M, LUCHE E, GRES S, et al.: Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012;61(4)543-53.
93. CHAN AT, OGINO S, GIOVANNUCCI EL, FUCHS CS: Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol* 2011;140(3)799-808.
94. LUND EK, BELSHAW NJ, ELLIOTT GO, JOHNSON IT: Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer. *Proc Nutr Soc* 2011;70(2)194-204.
95. MULLER M, DEN TONKELAAR I, THIJSSSEN JH, GROBBEE DE, VAN DER SCHOUW YT: Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149(6)583-9.
96. BEZEMER ID, RINALDI S, DOSSUS L, et al.: C-peptide, IGF-I, sex-steroid hormones and adiposity: a cross-sectional study in healthy women within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer causes control* 2005;16(5)561-72.
97. SMITH MR, LEE H, NATHAN DM: Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4)1305-8.
98. MARIN P, HOLMANG S, JONSSON L, et al.: The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(12)991-7.
99. DING EL, SONG Y, MALIK VS, LIU S: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(11)1288-99.
100. GU S, PAPAPOPOULOU N, GEHRING EM, et al.: Functional membrane androgen receptors in colon tumors trigger pro-apoptotic responses in vitro and reduce drastically tumor incidence in vivo. *Mol cancer* 2009;8114.
101. SLATTERY ML, BALLARD-BARBASH R, EDWARDS S, CAAN BJ, POTTER JD: Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States). *Cancer causes control* 2003;14(1)75-84.
102. TERRY PD, MILLER AB, ROHAN TE: Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002;51(2)191-4.
103. HOU L, JI BT, BLAIR A, et al.: Body mass index and colon cancer risk in Chinese people: menopause as an effect modifier. *Eur J Cancer* 2006;42(1)84-90.
104. BARDOU M, BARKUN AN, MARTEL M: Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013;62(6)933-47.
105. SINICROPE FA, FOSTER NR, SARGENT DJ, O'CONNELL MJ, RANKIN C: Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin cancer res* 2010;16(6)1884-93.
106. BELLOWS CF, ZHANG Y, CHEN J, FRAZIER ML, KOLONIN MG: Circulation of progenitor cells in obese and lean colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(11)2461-8.

Quadro I. Associação entre a obesidade e o CCR, por género e localização tumoral, considerando diferentes medidas antropométricas.

| Riscos Relativos e Intervalos de Confiança a 95% | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|---|--|--|---|
| IMC | M+F | | | M | | | F | | |
| | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> |
| - IMC ≥ 30 Kg/m ² | 1.49 (1.35-1.63) ⁽¹⁾ | 1.26 (1.17-1.37) ⁽¹⁾ | 1.41 (1.30-1.53) ⁽¹⁾ | 1.53 (1.33-1.75) ⁽²⁾ , 1.60 (1.53-1.69) ⁽¹⁾ , 1.71 (1.33-2.19) ⁽³⁾ | 1.27 (1.17-1.37) ⁽²⁾ , 1.30 (1.17-1.43) ⁽¹⁾ , 1.75 (1.17-2.62) ⁽³⁾ | 1.37 (1.21-1.56) ⁽³⁾ , 1.40 (1.33-1.47) ⁽²⁾ , 1.53 (1.44-1.62) ⁽¹⁾ , 1.95 (1.59-2.39) ⁽⁴⁾ | 1.09* (0.93-1.28) ⁽²⁾ , 1.10* (0.92-1.32) ⁽³⁾ , 1.25 (1.12-1.39) ⁽¹⁾ | 1.02* (0.99-1.04) ⁽⁵⁾ , 1.02* (0.85-1.22) ⁽²⁾ , 1.12* (0.84-1.49) ⁽³⁾ , 1.14 (1.02-1.27) ⁽¹⁾ | 1.07* (0.97-1.18) ⁽³⁾ , 1.07* (0.97-1.18) ⁽²⁾ , 1.25 (1.14-1.37) ⁽¹⁾ , 1.66 (1.52-1.81) ⁽⁴⁾ |
| - Aumentos de 5 unidades | 1.21 (1.17-1.26) ⁽¹⁾ | 1.11 (1.06-1.16) ⁽¹⁾ | 1.18 (1.14-1.21) ⁽¹⁾ | 1.24 (1.20-1.28) ⁽⁵⁾ , 1.30 (1.25-1.35) ⁽⁶⁾ | 1.09 (1.06-1.12) ⁽⁵⁾ , 1.12 (1.09-1.16) ⁽⁶⁾ | 1.25 (1.20-1.30) ⁽¹⁾ | 1.09 (1.04-1.14) ⁽⁵⁾ , 1.12 (1.07-1.18) ⁽⁶⁾ | 1.02* (0.99-1.04) ⁽⁵⁾ , 1.03* (0.99-1.08) ⁽⁶⁾ | 1.12 (1.06-1.16) ⁽¹⁾ |
| - Quantil superior Vs inferior | 1.47 (1.348-1.602) ⁽⁷⁾ | 1.149 (1.099-1.201) ⁽⁷⁾ | 1.334 (1.253-1.420) ⁽⁷⁾ | 1.547 (1.467-1.632) ⁽⁷⁾ , 1.59 (1.35-1.86) ⁽³⁾ | 1.16* (0.93-1.46) ⁽³⁾ , 1.238 (1.112-1.378) ⁽⁷⁾ | 1.467 (1.363-1.579) ⁽⁷⁾ | 1.22 (1.08-1.39) ⁽³⁾ , 1.228 (1.097-1.374) ⁽⁷⁾ | 1.07 (1.006-1.138) ⁽⁷⁾ , 1.23* (0.98-1.54) ⁽³⁾ | 1.153 (1.078-1.234) ⁽⁷⁾ |

* sem significado estatístico

Quadro I. Continuação.

| Riscos Relativos e Intervalos de Confiança a 95% | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------|--|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|--|
| | M+F | | | M | | | F | | |
| | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> | <u>Carcinoma do cólon</u> | <u>Carcinoma do reto</u> | <u>CCR</u> |
| PC | | | | | | | | | |
| - Quantil superior | 1.613 | 1.349 | 1.455 | 1.68 (1.36- | 1.26* (0.90- | 1.477 | 1.48 (1.19-1.84) ⁽³⁾ , | 1.23* (0.81- | 1.442 |
| Vs inferior | (1.417- | (1.114- | (1.32- | 2.08) ⁽³⁾ , 1.812 | 1.77) ⁽³⁾ , 1.281* | (1.300-1.677) ⁽⁷⁾ | 1.498 | 1.86) ⁽³⁾ , 1.495 | (1.296- |
| | 1.837) ⁽⁷⁾ | 1.634) ⁽⁷⁾ | 1.59) ⁽⁷⁾ | (1.464-2.242) ⁽⁷⁾ | (0.99-1.65) ⁽⁷⁾ | | (1.253-1.791) ⁽⁷⁾ | (1.025-2.181) ⁽⁷⁾ | 1.604) ⁽⁷⁾ |
| - Aumentos de 10 unidades | | | | 1.33 (1.19-1.49) ⁽⁶⁾ | | | 1.16 (1.09-1.23) ⁽⁶⁾ | | |
| - PC≥102 cm | | | | | | 2.93 (2.31-3.73) ⁽⁴⁾ | | | |
| - PC≥88 cm | | | | | | | | | 1.55 (1.27-1.88) ⁽⁴⁾ |
| RAC | | | | | | | | | |
| - Quantil superior | | | | 1.91 (1.46-2.49) ⁽³⁾ | 1.93 (1.19- | | 1.49 (1.23-1.81) ⁽³⁾ | 1.20* (0.81- | |
| Vs inferior | | | | | 3.13) ⁽³⁾ | | | 1.78) ⁽⁸⁾ | |
| - Aumentos de 0,1 unidades | | | | 1.43 (1.19-1.71) ⁽⁶⁾ | | | 1.20 (1.08-1.33) ⁽⁶⁾ | | |

* sem significado estatístico

Agradecimentos

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho. Em particular, não poderia deixar de agradecer à Mestre Elisabete Barbosa pela disponibilidade, ensinamentos e apoio prestados, e à minha irmã Inês pelo suporte dado durante a realização desta monografia e ao longo de todo o meu percurso académico. Quero ainda dirigir um obrigado sincero aos meus pais pelo apoio incondicional, e aos meus amigos Catarina e José Vitor, pelo companheirismo e entre-ajuda.

Informação e Instruções aos Autores

(Authors willing to send papers for publication can find these Information and Instructions in english at Revista Portuguesa de Cirurgia's website: <http://spcir.com/revista>)

A **Revista Portuguesa de Cirurgia** é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

É uma revista científica, de periodicidade trimestral, que tem por objectivo a promoção científica da Cirurgia em geral e da Portuguesa em particular, através da divulgação de trabalhos que tenham esse propósito.

A sua **política editorial** rege-se pelos valores éticos, deontológicos e científicos da prática, educação e investigação em Cirurgia, de acordo com os critérios internacionais definidos pelo International Committee of Medical Journal Editors para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação. A Revista Portuguesa de Cirurgia segue as Normas Internacionais para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas conforme foram definidas pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, o também chamado The Vancouver style (Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals: writing and editing for Biomedical publication, em www.icmje.org), e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal (BMJ 1994; 308: 39-41) e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação (www.publicationethics.org.uk).

Os autores são aconselhados a consultarem todas as normas para que haja conformidade com as regras e para que todos os manuscritos submetidos para publicação sejam preparados de acordo com os referidos Requisitos.

Todos os textos publicados são de **autoria conhecida**. A Revista compromete-se a respeitar todas as afirmações produzidas em discurso directo, procurando quando seja necessário editá-las, por razão de espaço, manter todo o seu sentido.

A Revista Portuguesa de Cirurgia compromete-se a respeitar e reproduzir todos e quaisquer resultados que sejam obtidos em trabalhos apresentados desde que cumpram os critérios de publicação. Todas as fotografias de pessoas e produtos que sejam publicados serão, salvo quando indicado em contrário, de produção própria. Em relação a imagens de produção externa todas as autorizações deverão ser obtidas antes da publicação, sendo a obtenção dessas

autorizações da responsabilidade do(s) autor(es).

Publica artigos originais, de revisão, casos clínicos, editoriais, artigos de opinião, cartas ao Editor, notas prévias, controvérsias, passos técnicos, recomendações, colectâneas de imagens, informações várias e outros tipos de trabalhos desde que relacionados com quaisquer dos temas que respeitam ao exercício da cirurgia geral, seja sob a forma básica, avançada, teórica ou aplicada.

Os trabalhos para publicação poderão ser escritos em Português, Inglês, Francês ou Espanhol.

O resultados de estudos multicêntricos devem ser apresentados, em relação à autoria, sob o nome do grupo de estudo organizador primário. Os Editores seguem os métodos de reconhecimento de contribuições para trabalhos publicados (Lancet 1995; 345: 668). Os Editores entendem que todos os autores que tenham uma associação periférica com o trabalho devem apenas ser mencionados como tal (BJS - 2000; 87: 1284-1286).

Para além da estrutura mencionada nos Requisitos Uniformes, o resumo do trabalho deve ter no mínimo duas versões (em português e em inglês) para além da da língua original. As palavras chave devem ser num máximo de 5, seguindo a terminologia MeSH (Medical Subject Headings do Index Medicus – www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

Os trabalhos de investigação devem respeitar as regras internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial) e sobre a investigação animal (da Sociedade Americana de Fisiologia) e os estudos aleatorizados devem seguir as regras CONSORT.

Os artigos publicados ficarão da inteira propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, em parte ou no todo, sem a autorização dos editores. A responsabilidade das afirmações feitas nos trabalhos cabe inteiramente aos autores.

Trabalhos submetidos para publicação ou já publicados noutra Revista, não são, em geral, aceites para publicação, chocando-se com as regras internacionais e desta Revista. No entanto, podem ser considerados para apreciação pelos revisores artigos que se sigam à apresentação de um relatório preliminar, completando-o. Trabalhos apresentados num qualquer encontro científico, desde que não publicados na íntegra na respectiva acta, também serão aceites.

A publicação múltipla, em geral não aceitável, pode ter justificação desde que cumpridas certas condições, para além das mencionadas nos Requisitos Uniformes:

- Ter a publicação traduzida para uma segunda língua diferente da da publicação original;
- Existir informação completa e total para os Editores de ambas as Revistas e a sua concordância;
- A segunda publicação ter um intervalo mínimo de 1 mês;
- Ter as adaptações necessárias (e não uma simples tradução) para os leitores a que se destina a 2ª publicação;
- Ter conclusões absolutamente idênticas, com os mesmos dados e interpretações;
- Informação clara aos leitores de que se trata de uma segunda publicação e onde foi feita a primeira publicação..

Todos os devem apresentar um título, um resumo e as palavras chaves na língua original do artigo e em inglês, caso não seja a original que são da responsabilidade do autor(s).

Os nomes dos autores devem sempre seguir a seguinte ordem:

último nome,

primeiro nome,

inicial do nome do meio.

(Carvalho, José M.)

Entende-se como último nome o nome profissional escolhido pelo autor e que deve ser o utilizado em geral. Por razões de indexação, se o nome profissional for composto, por exemplo: Silva Carvalho, deverá ser colocado um hífen (Silva-Carvalho) para ser aceite como tal nos Indexadores.

Apresentação Inicial de Manuscrito

Devem ser enviadas pelos Autores aos Editores:

- 1) Uma carta de pedido de publicação, assinada por todos os autores. Essa carta deve indicar qual a secção onde os autores entendem que mais se enquadre a publicação e as razões porque entendem que aí deve ser integrado, bem como a indicação da originalidade do trabalho (ou não, consoante o seu tipo); deve também indicar se algum abstract do trabalho foi ou não publicado (agradece-se que se juntem todas as referências apropriadas). Deve ser também referido se há algum interesse potencial, actual, pessoal, político ou financeiro relacionado com o material, informação ou técnicas

descritas no trabalho. Deve ser incluído o(s) nome(s) de patrocinador(es) de qualquer parte do conteúdo do trabalho, bem como o(s) número(s) de referência de eventual(ais) bolsa(s).

2) Um acordo de transferência de Direito de Propriedade, com a(s) assinatura(s) original(ais); sem este documento, não será possível aceitar a submissão do trabalho.

3) Cartas de Autorização (se necessárias) – é de responsabilidade do(s) autor(es) a obtenção de autorização escrita para reprodução (sob qualquer forma, incluindo electrónica) de material para publicação. Deve constar da informação fornecida, o nome e contactos (morada, mail e telefone) do autor responsável pela correspondência.

NOTA: Os modelos acima referidos estão disponíveis no site da revista

Estes elementos devem ser enviados sob forma electrónica – digitalizados para secretariado.revista@spcir.com

Apresentação Electrónica da versão para avaliação e publicação

A cópia electrónica do manuscrito deve ser enviada ao Editor-Chefe, em ficheiro Word. Deve ser mencionado o título do trabalho, o nome do autor e o nome da Revista, e enviado para secretariado.revista@spcir.com

Cada imagem deve ser enviada como um ficheiro separado, de preferência em formato JPEG. As legendas das figuras e das tabelas devem ser colocadas no fim do manuscrito com a correspondente relação legenda/imagem. Também deverá ser indicado o local pretendido de inserção da imagem ou tabela no corpo do texto;

Categorias e Tipos de Trabalhos

a) Editoriais

Serão solicitados pelos Editores. Relacionar-se-ão com temas de actualidade e com temas importantes publicados nesse número da Revista. Não deverão exceder 1800 palavras.

b) e c) Artigos de Opinião e de Revisão

Os Artigos de Opinião serão, preferencialmente, artigos de reflexão sobre educação médica, ética e deontologia médicas.

Os Artigos de Revisão constituirão monografias sobre temas actuais, avanços recentes, conceitos em evolução rápida e novas tecnologias.

Os Editores encorajam a apresentação de artigos de revisão ou meta-análises sobre tópicos de

interesse. Os trabalhos enviados e que não tenham sido solicitados aos seus autores serão submetidas a revisão externa pelo Corpo Editorial antes de serem aceites, reservando os Editores o direito de modificar o estilo e extensão dos textos para publicação.

Estes artigos não deverão exceder, respectivamente as 5400 e as 6300 palavras.

Os Editores poderão solicitar directamente Artigos de Opinião e de Revisão que deverão focar tópicos de interesse corrente.

d) Artigos Originais

São artigos inéditos referentes a trabalhos de investigação, casuística ou que, a propósito de casos clínicos, tenham pesquisa sobre causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças. O texto não poderá exceder as 6300 palavras.

e) Controvérsias

São trabalhos elaborados a convite dos Editores. Relacionar-se-ão com temas em que não haja consensos e em que haja posições opostas ou marcadamente diferentes quanto ao seu manuseamento. Serão sempre pedidos 2 pontos de vista, defendendo opiniões opostas. O texto de cada um dos autores não deverá exceder as 3600 palavras. Esta secção poderá ser complementada por um comentário editorial e receberemos comentários de leitores, sobre o assunto, no “Forum de Controvérsias” que será publicado nos dois números seguintes. Haverá um limite de 4 páginas da Revista para este Forum, pelo que os comentários enviados poderão ter de ser editados.

f) Casos Clínicos

São relatos de Casos, de preferência raros, didácticos ou que constituam formas pouco usuais de apresentação. Não deverão exceder as 1800 palavras, duas ilustrações e cinco referências bibliográficas

g) Nota Prévia

São comunicações breves, pequenos trabalhos de investigação, casuística ou observações clínicas originais, ou descrição de inovações técnicas em que se pretenda realçar alguns elementos específicos, como associações clínicas, resultados preliminares apontando as tendências importantes, relatórios de efeitos adversos ou outras associações relevantes. Apresentadas de maneira breve, não deverão exceder as 1500 palavras, três ilustrações e cinco referências bibliográficas.

h) Cartas ao Editor

O seu envio é fortemente estimulado pelos Editores.

Devem conter exclusivamente comentários científicos ou reflexão crítica relacionados com artigos publicados na Revista nos últimos 4 números. São limitadas a 900 palavras, um quadro/figura e seis referências bibliográficas. Os Editores reservam-se o direito de publicação, bem como de a editar para melhor inserção no espaço disponível. Aos autores dos artigos, que tenham sido objecto de carta ou cartas aos editores, será dado o direito de resposta em moldes

idênticos.

i) Imagens para Cirurgiões

Esta secção do destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos cirúrgicos. O número máximo de figuras e quadros será de 5. As imagens deverão ser de muito boa qualidade técnica e de valor didáctico. O texto que poderá acompanhar as imagens deverá ser limitado a 300 palavras.

j) Outros tipos de Artigos

Ainda há, dentro dos tipos de artigos a publicar pela Revista, outras áreas como “História e Carreiras”, “Selected Readings” e os “Cadernos Especiais”, podendo os Editores decidir incluir outros temas e áreas. De modo geral os textos para estas áreas de publicação são feitas por convite dos Editores podendo, contudo, aceitar-se propostas de envio. A Revista Portuguesa de Cirurgia tem também acordos com outras publicações congêneres para publicação cruzada, com a respectiva referência, de artigos que sejam considerados de interesse pelos respectivos Editores; os autores devem tomar atenção a que essa publicação cruzada fica automaticamente autorizada ao publicarem na Revista Portuguesa de Cirurgia.

Estrutura dos Trabalhos

Todos os trabalhos enviados devem seguir estrutura científica habitual com Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões a que se seguirá a listagem de Referências Bibliográficas, de acordo com os diversos tipos de trabalhos. No caso de o trabalho se basear em material como questionários ou inquéritos, os mesmos devem ser incluídos e todo o material usado na metodologia deve estar validado.

Os Artigos de Opinião e de Revisão também deverão ter resumo e palavras-chave.

Revisão e Análise dos Trabalhos

Todos os artigos enviados para publicação, serão submetidos a **revisão científica** prévia por revisores que serão pares profissionais.

Os artigos realizados a convite dos Editores não serão sujeitos a revisão por editores devendo, no entanto cumprir as normas de publicação da Revista.

O parecer dos revisores levará a que os artigos submetidos sejam:

- Aceites sem modificações;
- Aceites após correções ou alterações sugeridas pelos revisores ou pelo Conselho

Editorial e aceites e efectuadas pelos autores;

- Recusados.

Cópias dos trabalhos enviados com o pedido de publicação serão enviadas, de forma anónima, a 3 revisores, que se manterão também anónimos, escolhidos pelo Editor Científico e que receberão os artigos sob a forma de “informação confidencial”, sendo, na medida do possível, “apagadas” electronicamente do texto referências que possam identificar os autores do trabalho, não alterando o sentido do mesmo. Somente os trabalhos que cumpram todas as regras editoriais serão considerados para revisão. Todos os trabalhos que não cumpram as regras serão devolvidos aos autores com indicação da(s) omissão(ões). A apreciação dos trabalhos é feita segundo regras idênticas para todos e dentro de prazos claramente estipulados. O autor responsável pelos contactos será notificado da decisão dos Editores. Somente serão aceites para publicação os trabalhos que cumpram os critérios mencionados, seja inicialmente, por aceitação dos Revisores, seja após a introdução das eventuais modificações propostas (**os autores dispõem de um prazo de 6 semanas para estas alterações**). Caso estas modificações não sejam aceites o trabalho não será aceite para publicação.

O quadro de Revisores está estabelecido pelos Editores, por sugestão do Editor-Chefe e do Editor Científico sendo constituído pelos membros do Conselho Científico e, sempre que justificado por cirurgiões portugueses com dedicação e experiência reconhecida na área principal do trabalho em questão.

Direitos de Propriedade do Artigo (Copyright)

Para permitir ao editor a disseminação do trabalho do(s) autor(es) na sua maxima extensão, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar uma Declaração de Cedência dos Direitos de Propriedade (Copyright). O acordo de transferência, (Transfer Agreement), transfere a propriedade do artigo do(s) autor(es) para a Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

Se o artigo contiver extractos (incluindo ilustrações) de, ou for baseado no todo ou em parte em outros trabalhos com copyright (incluindo, para evitar dúvidas, material de fontes online ou de intranet), o(s) autor(es) tem(êm) de obter, dos proprietários dos respectivos copyrights, autorização escrita para reprodução desses extractos do(s) artigo(s) em todos os territórios e edições e em todos os meios de expressão e línguas. Todas os formulários de autorização devem ser fornecidos aos editores quando da entrega do artigo.

Outra informação

Será enviado, ao autor de contacto indicado, um ficheiro .pdf, com a cópia exacta do artigo, na forma final em que foi aceite para publicação, bem como um exemplar da Revista em que o artigo foi publicado.

NORMAS PARA UNIFORMIZAÇÃO DOS MANUSCRITOS PARA PUBLICAÇÃO EM REVISTAS BIOMEDICAL

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

Desde que foram publicadas as Normas Uniformes para a uniformização dos Manuscritos submetidos para publicação em Revistas Biomédicas *The Vancouver style*, desenvolvidas pelo Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas (CORP.), foram largamente aceites por autores e redactores. Mais de 400 Revistas têm declarado que só aceitarão manuscritos se estes se conformarem com estes requisitos.

Foi Janeiro de 1987, um grupo de Redactores de algumas revistas biomédicas de larga difusão, publicadas em Inglês reuniram-se em Vancouver, Colômbia Britânica. Estabeleceram normas técnicas uniformes para manuscritos submetidos às suas revistas. Estes requisitos, incluindo formatos para referências bibliográficas, desenvolvidos para o grupo de Vancouver pela Biblioteca Nacional de Medicina, foram depois publicados no início de 1979. O grupo de Vancouver evoluiu para o Comité Internacional de Redactores de Revistas Médicas. É importante salientar o que estas normas implicam e o que e que não implicam.

Em primeiro lugar, as normas são instruções aos autores, sobre o modo como devem preparar manuscritos e não se destinam a dar conselhos aos redactores sobre o estilo de publicação. Mas muitas revistas têm extraído elementos destas normas para os seus estilos de publicação.

Em segundo lugar, se os autores prepararem os seus manuscritos de acordo com o estilo especificado nestas normas os redactores das revistas comprometem-se a não devolver os manuscritos para alterações sobre pormenores de estilo.

Em terceiro lugar os autores que queiram mandar manuscritos a uma revista participante, devem seguir as *NORMAS UNIFORMES PARA MANUSCRITOS SUBMETIDOS A REVISTAS BIOMEDICA*.

Todavia os autores deverão também seguir as instruções aos autores, específicas de cada revista, relativos a assuntos próprios e ao tipo de trabalhos que possam ser aceites - por exemplo, Artigos Originais, Revisões ou Casos Clínicos. Além disso as instruções das revistas podem conter outras directivas, que poderão ser únicas dessa Revista, tal como o número de cópias de manuscritos, línguas aprovadas, o tamanho dos artigos e abreviaturas permitidas.

As revistas participantes deverão declarar nas suas instruções aos autores que nas normas estão de acordo com as *Normas Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas* e citar a versão publicada.

SUMÁRIO DA ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS

Dactilografar o manuscrito a dois espaços, incluindo título, número da página, resumos, texto, agradecimentos, referências, quadros e figuras, com legendas. Cada parte do manuscrito deverá começar numa nova página, na sequência seguinte: Frontispício, resumos e palavras chave: texto; agradecimentos; referências; quadros (cada quadro completo com o título e notas fica numa página separada); e as legendas para as figuras.

As figuras devem ser de boa qualidade, cópias fotográficas lustrosas sem montagem, normalmente 127 X 173 mm, mas não excedendo 203 X 254 mm. Enviar quatro cópias do manuscrito e figuras num envelope de papel acolchoado. O manuscrito deve ser acompanhado de uma carta de cobertura, com as autorizações para reproduzir material previamente publicado ou para publicar fotografias que possam identificar pessoas.

Os autores devem guardar cópias de todo o material, que é enviado para a Acta Medica Portuguesa.

PUBLICAÇÃO ANTERIOR E DUPLICAÇÃO

A maioria das Revistas, como a ACTA MÉDICA PORTUGUESA, não deseja considerar para publicação, trabalhos sobre assuntos já publicados, ou trabalhos submetidos ou aceites para publicação noutra local. Esta política não exclui a aceitação de trabalhos que tenham sido rejeitados por outras revistas ou de artigos completos que se sigam à publicação, de uma publicação preliminar, normalmente sob a forma de um resumo. Também não nos recusamos a considerar trabalhos que tenham sido apresentados num encontro científico, desde que ele não seja publicado na íntegra em qualquer acta ou publicação similar. Reportagens jornalísticas do encontro serão consideradas infracções a estas regras, mas tais reportagens não deverão ser completadas com dados adicionais ou cópias de quadros e figuras. Ao submeter um trabalho o autor, deverá sempre fazer uma descrição completa sobre todos os pedidos de publicação e relatórios prévios que poderão ser considerados duplas publicações ou publicações anteriores do mesmo trabalho, que sejam muito semelhantes. Cópias de tais matérias deveriam ser enviados com o pedido de publicação, para ajudar o Editor a decidir como tratar do assunto.

Publicação múltipla - isto é, publicação do mesmo estudo mais de uma vez, independentemente de a redacção não ser a

mesma - é raramente justificável. Uma segunda publicação noutra língua é uma justificação possível, desde que as seguintes condições sejam cumpridas.

1. Os redactores de ambas as revistas estarem completamente informados sobre o facto; o redactor da publicação secundária deverá ter uma fotocópia, reimpressão ou impressão do manuscrito na versão primária.

2. A prioridade da publicação primária deverá ser respeitada, cumprindo-se um intervalo de publicação de pelo menos de duas semanas.

3. O trabalho para publicação secundária é escrito para um grupo diferente de leitores e não deverá ser simplesmente uma versão traduzida do trabalho primário, uma versão abreviada deverá ser muitas das vezes suficiente.

4. A versão secundária deverá reflectir fielmente os dados e interpretações da versão primária.

5. Uma rota de rodapé com o título, da versão secundária deverá informar os leitores, coligas de profissão e agências editoriais de que o trabalho foi editado, e está a ser publicado, para o público nacional em paralelo com uma versão primária baseada nos mesmos dados e interpretações. Na rota de rodapé poderá ler-se o seguinte:

Este artigo é baseado num estudo primeiramente relatado no título da revista, com a referência completa.

Publicações múltiplas para além daquela acima definida não são aceitáveis. Se os autores violarem esta regra poderão ser passivos de um procedimento editorial apropriado.

A divulgação preliminar, aos meios de comunicação pública, da informação científica descrita num trabalho aceite mas ainda não publicado é uma violação da política da revista. Em alguns casos e só de acordo com o Director a divulgação preliminar de dados poderá ser aceitável - por exemplo, para prevenir o público de perigos para a saúde.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Dactilografar o manuscrito em papel branco com 216 X 279 mm ou ISO A4 (212 X 297 mm) com margens de pelo menos 25 mm. Dactilografar em apenas um lado do papel. Usar sempre espaços duplos entre linhas, incluindo o frontispício, os sumários, o texto, agradecimentos, referências, quadros e legendas das figuras. Começar cada uma das secções seguintes em páginas separadas; frontispício, resumos e palavras chave, texto, agradecimentos, referências, quadros individuais e legendas. Numerar as páginas consecutivamente, começando com a página frontispício. Dactilografar o número da página no canto superior ou inferior direito de cada página.

FRONTISPÍCIO

O frontispício deve conter: a) o título do artigo, que deve ser conciso mas informativo; b) primeiro nome, inicial do meio, e último nome de cada autor, com o(s) grau(s) académico(s) mais alto(s) e afiliação institucional; c) nome do(s) departamento(s) e instituição(ões) ao(s) qual(ais) o trabalho deve ser atribuído; d) renúncias caso existam; e) nome e morada do autor responsável pela correspondência referente ao manuscrito; nome e morada do autor a quem poderão ser pedidas separatas ou a indicação de que estas não deverão pedir-se ao autor; g) fonte(s) de apoio sob a forma de bolsas, equipamentos, fármacos; h) um pequeno cabeçalho ou anotação com não mais de 40 caracteres (contar as letras e os espaços), colocado no fim do frontispício.

DIREITOS DE AUTOR

Todas as pessoas designadas como autores deverão ter tido contribuições adequadas. A ordem de autoria deverá ser uma decisão acordada entre todos os co-autores. Cada autor deve ter no trabalho a participação suficiente para poder ser publicamente responsabilizado pelo conteúdo do mesmo.

Os créditos de autoria devirão ser baseados unicamente em contribuições substanciais na: a) Concepção e projecto, ou análise e interpretação de dados; b) Redacção do artigo ou revisão crítica desde que a participação intelectual tenha sido importante; c) Aprovação final da versão a ser publicada. As condições a), b) e c) devem ser cumpridas na íntegra. As participações na aquisição exclusiva de fundos ou na recolha de dados não justificam autoria. A supervisão geral de um grupo de investigação também não é condição suficiente para conferir autoria. Qualquer parte de um artigo, que seja importante para as conclusões principais deve ser da responsabilidade de pelo menos um autor.

Um trabalho de colaboração (colectiva) deve especificar as entidades chaves responsáveis pelo artigo. Outras contribuições para a realização do trabalho devem ser reconhecidos separadamente (ver Agradecimentos).

Os Editores podem solicitar aos autores que comprovem a autoria do trabalho.

RESUMOS E PALAVRAS-CHAVES

A segunda página deve conter um resumo (com não mais de 150 palavras para resumos não estruturados ou 350 palavras para resumos estruturados). O resumo deve conter a intenção do estado ou da investigação; os procedimentos básicos (selecção dos materiais do estudo ou animais de laboratório; métodos de observação e análise); as descobertas principais (fornecer os dados específicos e o seu significado estatístico, se possível), e as conclusões principais, devem ser devidamente sublinhados os dados mais importantes do estado ou observações.

Por baixo do resumo fornecer e identificar como tal, três a dez palavras-chave ou frases curtas que ajudarão a organizar os índices, ou a fazer índices cruzados do artigo que poderão ser publicados com o resumo. Usar sempre que possível termos do MeSH-Medical Subject Headings do Index Medicus.

TEXTO

O texto de artigos de investigação experimentais e de observação é habitualmente mas não obrigatoriamente - dividido em secções intitulado: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. Os artigos muito extensos podem precisar de

subtítulos nalgumas secções para clarificar o seu conteúdo, especialmente nas secções de Resultados e Discussão. Outros tipos de artigos como Casos Clínicos, Revisões e Editoriais, poderão precisar de outro tipo de esquematização, pelo que aconselhamos a auscultação prévia da revista a que se destinam.

Introdução - Expor com clareza o objectivo do artigo, resumindo o encadeamento lógico do estado ou das observações efectuadas. Citar apenas as referências bibliográficas estritamente indispensáveis e fazer uma revisão curta do assunto em questão. Não incluir dados ou conclusões do trabalho,

Ética - Quando se trata de experiência em seres humanos, deve o autor indicar se procedeu de acordo com os critérios da Comissão de Ética responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) na qual a investigação foi levada a cabo ou de acordo com a Declaração de Helsínquia de 1975, revista em 1983. Não usar os nomes dos doentes, iniciais, ou números de hospital especialmente em qualquer material ilustrativo. No caso de se utilizarem experiências em animais de laboratório indicar se foram seguidas as normas em vigor na instituição ou no país, sobre o cuidado a ter com a utilização de animais de laboratório.

Estatística - Descrever os métodos estatísticos com o pormenor suficiente de modo a possibilitar que o leitor possa com base nos dados originais, verificar os resultados relatados. Tanto quanto possível devem qualificar-se os dados apresentados juntamente com indicadores apropriados de avaliação dos erros ou de incertezas (tal como intervalo de confiança). Evitar a dependência absoluta de hipóteses testadas estatisticamente (tal como o uso dos valores P) mas que não conseguem transmitir informação quantitativa importante. Analisar os critérios de selecção da amostragem.

Dar pormenores sobre o método de *aleatorização* utilizado. Descrever os métodos utilizados para conseguir observações cegas. Descrever as complicações do tratamento. Fornecer o número de observações. Descrever os casos que se perderam para a investigação (tal como as desistências de um ensaio clínico). As referências relativas á delineação de estudos e os métodos estatísticos devem ser obtidas de trabalhos standard (com a menção da página) e de preferência com as citações dos trabalhos em que o método foi originalmente relatado. Especificar o programa de computador de uso geral utilizado.

Coloque a descrição geral dos métodos nesta secção:

Métodos - Quando os dados são resumidos na secção de Resultados devem especificar-se os métodos estatísticos usados para analisá-los. Limite os quadros e figuras ao estritamente necessário para explicar o conteúdo do trabalho e para avaliar a sua importância. Use gráficos como alternativa a quadros em que tenha que escrever muitas entradas. Não duplicar dados, em gráficos e quadros. Evitar o uso não técnico de termos técnicos estatísticos, tal como acaso (que significa capacidade de escolher ao acaso), *normal*, *significativo*, *correlações*, e *amostra*. Defina os termos estatísticos, as abreviações e os símbolos.

Resultados - Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica no texto, nos quadros e nas figuras. Os dados incluídos nos quadros ou figuras não devem ser repetidos - devem apenas salientar ou resumir as observações mais importantes.

Discussão - Devem ser realçadas as principais conclusões a tirar do trabalho e as suas implicações, sem repetir desnecessariamente as informações dadas na secção dos resultados. As implicações e limitações do trabalho serão avaliadas e comparadas com outros estudos relevantes levados a cabo por outros autores. As conclusões da investigação deverão ser correlacionadas com os objectivos propostos evitando as afirmações não directamente baseadas no trabalho efectuado. Devem evitar-se as alusões a trabalhos incompletos, assim como o autor deverá abster-se de afirmar os seus direitos de prioridade sobre qualquer investigação. As novas teorias, quando devidamente fundamentadas, devem ser apresentadas como tal. Podem incluir-se recomendações, quando apropriadas.

AGRADECIMENTOS

Em lugar apropriado (nota de rodapé na página do título ou em anexo ao texto, de acordo com os requisitos da revista), especificar: a) contribuições que justificam o agradecimento mas não a autoria, tal como apoio geral do Director do Departamento; b) agradecimento de assistência Técnica; c) agradecimentos de apoio financeiro e material, especificando a natureza do apoio; d) relações financeiras que poderão proporcionar um conflito de interesse.

As pessoas que tenham participado intelectualmente na realização do trabalho, mas cujas contribuições não justifiquem aceitação de autoria podem ser citadas e as suas funções ou contribuições descritas - por exemplo como, *conselheiro científico*, *revisão crítica do projecto*, *colheita de dados* ou *participação em ensaio clínico*. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização por escrito das pessoas, objecto de agradecimento. O apoio técnico deve ser agradecido num parágrafo separado dos agradecimentos por outras contribuições.

BIBLIOGRAFIA

A referências bibliográficas devem ser enumeradas, pela ordem em que forem mencionadas no texto. As referências do texto, quadros e legendas de figuras, devem ser identificadas por meio de números árabes (entre parêntesis). As referências citadas somente nos quadros ou legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com uma sequência estabelecida pela primeira identificação no texto dos quadros ou ilustrações em causa.

O tipo de referências utilizada deverá ser a adaptada pela *US National Library of Medicine e usado no Index Medicus*.

O título das publicações deve ser abreviado de acordo com o estilo adoptada pelo *Índex Médicas*. O Apêndice fornece uma lista das abreviaturas das revistas mais frequentemente citadas; para quaisquer outras consulte-se a *Lista das Revistas Indexadas*, publicada anualmente no número de Janeiro do *Índex Medicus*.

Os resumos não devem citar-se como referência: *o material não publicado* e as *comunicações pessoais* não devem igualmente

servir de referência embora possam incluir-se no texto entre parêntesis, referências a comunicações escritas mas nunca verbais. Os manuscritos aceites para publicação, embora ainda não divulgados, podem ser incluídos entre as referências neste caso, indicar o nome da Revista seguido por no prelo (entre parêntesis). As informações extraídas de manuscritos ainda não aceites para publicação serão citadas na texto como *material não publicado* (entre parêntesis).

As referências deverão ser verificadas pelo(s) autor(es) em face das documentos originais.

Seguem-se alguns exemplos de referências.

ARTIGOS EM REVISTAS

1. **Artigo Padrão** - (Se o número de autores não ultrapassar as seis todos os nomes deverão ser citados. Se ultrapassar este número, só os três primeiros serão mencionados, adicionando-se em seguida et al)

YOU CH, LEE KY, CHEF RF, MANGY R: Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating end vomiting. Gastroenterology 1980 Aug; 79(2):3114

Como opção, se a revista tem paginação contínua do começo ao fim dum volume, o mês e número da revista podem ser omitidos.

YOU CH, LEE KY, CHEF RF, MENOMI R: Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79:3114

GLOATEAM, HAINES AR, OWEN M.T., FARALM, JAMES LA. LAI LI et al: Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. Lancet 1989; 1 : 352-5

2. **Autores Colectivos**

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow transplantation Team. Failure of syngenic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia.

3. **Autor Não Citado**

Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. BMJ 1981;283:628.

4. **Artigo em Língua Estrangeira**

MASSONE L, BORGHI, PESTARINO A, PICCINI, OAMBINI C: Localisations palmaires purpuriques de la dermatite respectiforme. Ann Dermatol Venereol. 1987; 114: 1545-7.

5. **Volume Com Suplemento**

MAGNI F, ROSONI A, LERCI F. LN: 52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun 1988; 20 Suppl. 5: 75-8.

6. **Livros e Outras Monografias**

GARROS, CALE .AA HASTEEL I A. MARLI A, PAINA SS, MORRE P: The natural history of tardive dyskinesia. . J.Clin Psychopharmacol 1988; R (4 Supp 1 s): 31 S-37S.

7. **Volume Com Partes**

HALF C: Metaphysics and innateness: a psychoanalytic perspective. Int. J Psychoanal 1988; 69 (pt 3): 389-99.

8. **Número Com Partes**

ADPARDS T, MCISKANS F. LCVINF N: Effect of oral isotretinoin on dysplastic nev. J Am Acad Dermatol 1989; 20 (2 pt 1): 257-60.

9. **Número Sem Volume**

LAUMEISTAR AA. Origins and control of stereotyped movements, Monogr Am Assoc Ment Defic 1978; (3): 353-84.

10. **Sem Número ou Sem Volume**

DODOS C: Sking in and through the history of medicine. Nord Medicinist Arch 1982: 86-100.

11. **Paginação em Numeração Romana**

TONNE Y: Ansvarsfall. Blodtransfusion till fel parient. Vardfaket 1989;13: XXVI-XXVII.

12. **Indicação do Tipo de Artigo**

SPARGO PM, MANNERS DIM: DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363-4.

13. Réplica a Artigo

SHUSHED A: Retraction notice: Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis (Retraction of Alsabit EA, Ghaïb ON, Salem MH. In: Jpn J Mcd Sci Biol 1979; 32: 53-6.5). Jpn J Med Sci Biol 1980; 33: 235-7.

14. Artigo Com Réplica

ASLANT EA, GHALIB ON, SALEM MHO: Effect of platinum compounds on murine lymphocyte mitogenesis [Retracted by Shishido A. In Jpn J Mcd Sci Biol 1980:33: 235- 71]. Jpn J Mcd Sci Biol 1979; 32: 53-65.

15. Comentário Sobre Artigo

PICCOLI A., BORSTAL A: Early steroid therapy in IgA neuropathy: still an open question [comment]. Nephron 1989; 51:28991. Comment on: Nephron 1988:48:12-7.

16. Artigo Com Comentário

KOBAMASHI M, FUJI K, HIKI Y, TATENO S, KUROKAWA M: Steroid Therapy in IgA nephrotherapy: a retrospective study in heavy proteinuric cases (see comments). Nephron 1988; 48: 12- 7. Comment in: Nephron 1989; 51:289-91.

17. Artigo Com Errata Publicada

SCHOFLELD A: The CACE questionnaire and psychological health [published erratum appears in Br J Addict 1989:84: 701]. Br J Addict 1988; 83: 761-4.

18. Edição de Livros e Outras Monografias Pessoal(ais)

COLSON JH, ARMOUR WJ: Sports injuries and their treatment. 2nd rev. ed. London: 5. Paul. 1986.

19. Editor(es), Compilador(es) Como Autor(es)

DINER HC, WILKINSON M, editors. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988.

20. Agência de publicação

Virgínia Law Foundation. The medical and legal implications of AIDS. Charlottesville: The Foundation. 1987.

21. Capítulos de Livros

WEINSTEIN L, SWARTZ MN: Pathologic properties of invading microorganisms. In: Sideman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders. 1974: 457- 72.

22. Actas de Conferências (Proceedings)

VIVIAN VL, editor: Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect: 1984 Mar 30- 3 L: Chicago. Chicago: American Medical Association. 1985

23. Conferências

HARLEY NH: Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct.. 29-31: Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis. 1985:69- 78.

24. Relatório Científico e Técnico

AKUTSU I: Total heli and recumbent device. Bethesda (1\ID): National Institutes of Health, National Heart and Lung Institute: 1974 Apr. Report No.: NIH-NHLI-69-21854.

25. Dissertação

YOUSSEF MN: School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation) Pittsburgh (PA): Univ. of Pittsburgh, 1988.

26. Patente

HARRED JF, KNIGH AR, MCINTYRE JS, inventors: Dow Chemical Company, assignee. Expedition process. US patent 3,654,317.1?72 Apr. 4

OUTRO MATERIAL PUBLICADO

27. Artigo de Jornal

RENSBERGER B, SPECTER B: CFCs may be destroyed by natural process The Washington Post 1989 Aug 7: Sect A: 2 (col 5).

28. Audiovisual

AIDS epidemic: the physicians role (videorecording). Cleveland (OH) Academic of Medicine of Cleveland, 1987.

29. Arquivo de Computador

Renal System (computer program) MS-DOS version. Edwardsville (KS): Medi-Sim. 1988.

30. Material Legal

Toxic Substances Control Act: Hearing on S.776 before the Subcomm. on the Environment of the Senate Comm. on Commerce. 94th Cong.-1st Sees. 343 (1975).

31. Mapa

Scotland (topographic map) Washington: National Geographic Society (US). 1981.

32. Bíblia

Ruth 3:1-18. The Holy - Authorized King James version. New York: Oxford Unit. Press, 1972.

33. Dicionário e Referências Similares

Ecstasy. Dorland's illustrated medical dictionary. 27th ed. Philadelphia: Saunders, 188: 527.

34. Material Clássico

The Winter's Tale: act. 5, scene I, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: rex, 1973.

MATERIAL NÃO PUBLICADO

35. Em Impressão (In Press)

Lillywhite HB, Donald JÁ, Pulmonary Blood flow regulation in an aquatic snake. Science. Em impressão.

QUADROS

Cada quadro deve dactilografar-se a dois espaços, numa folha separada. Não devem enviar-se quadros sob a forma de fotografias. Os quadros serão numerados consecutivamente e acompanhados de um breve título. Do mesmo modo, cada coluna será acompanhada por um pequeno cabeçalho. Incluir-se-ão as explicações necessárias em nota de fim de página e não no cabeçalho. Todas as abreviaturas não consagradas, utilizadas nos quadros, devem ser explicadas em notas respectivas. As chamadas serão assinaladas pelos seguintes símbolos colocados por esta ordem. As variações estatísticas tais como o Desvio Padrão devem ser devidamente identificadas.

Não empregar linhas horizontais internas nem linhas verticais.

No texto citar-se-ão os quadros pela ordem da sua numeração.

Os dados obtidos a partir de outros trabalhos, publicados ou não, serão utilizados apenas após prévia autorização e os seus autores deverão ser mencionados nos agradecimentos.

Um número exagerado de quadros em relação à extensão do texto pode dificultar a paginação. Os autores deverão, portanto, consultar a revista na qual tencionam publicar o seu artigo, a fim de se inteirarem do número de quadros considerado razoável para cada mil palavras.

O editor ao aceitar um manuscrito para publicação deverá recomendar o envio dos quadros que contenham importantes dados adicionais e sejam demasiado extensos, para o *National Auxiliary Publications Service*. Como alternativa poderá o autor ficar responsável pelo fornecimento dos citados quadros. Neste último caso acrescentar-se-á ao texto uma chamada de atenção. Os quadros nas condições acima indicadas deverão ser enviados junto com o manuscrito para apreciação.

FIGURAS

As ilustrações devem ser desenhadas ou fotografadas por um profissional e enviadas quatro cópias.

Não serão aceites ilustrações com letras dactilografadas ou manuscritas. Em vez de enviar os desenhos originais, radiografias ou outro tipo de material, deverão os autores fornecer para apreciação, fotografias em papel brilhante a preto e branco, cujas dimensões não devem ultrapassar 20,3 X 25,4 cm (8 X 10 in) e que em média devem ter 12,7 X 17,3 cm (5 X 7 in). As letras, números e outros símbolos devem ser legíveis e de espessura uniforme. As suas dimensões terão de ser de ordem a evitar que a redução de tamanho necessária à impressão afecte a legibilidade.

Os títulos e as explicações pormenorizadas deverão incluir-se, não nas figuras propriamente ditas, mas sim nas respectivas legendas.

No verso do exemplar fotográfico colocar-se-á um rótulo em que se indicará o número da figura. o título do artigo e qual a parte superior da figura. As figuras não devem ser dobradas, montadas sobre cartão ou arranhadas por cliques. Não se deve igualmente escrever no verso dos exemplares fotográficos.

As microfotografias devem incluir a respectiva escala. Os símbolos, setas e letras das microfotografias deverão contrastar nitidamente com o fundo.

No caso de se enviarem fotografias de doentes estes não deverão estar identificáveis ou então a fotografia deverá acompanhar-se de um documento autorizando a publicação.

As figuras serão citadas no texto pela ordem da sua numeração. Se uma figura foi já publicada, deve indicar-se a sua fonte original e a sua publicação ficará dependente da autorização por escrito da entidade que detém os direitos de publicação. A autorização para titulação de material já publicado é necessária para todos os documentos excepto aqueles que sejam do domínio público.

Para a publicação de ilustrações a cores devem enviar os respectivos negativos e, se necessário, desenhos indicando a região a ser reproduzida. Além disso, o autor deverá fornecer duas fotografias em positivo a fim de facilitar as recomendações por parte dos escritores. Algumas revistas só publicam ilustrações a cores no caso do autor se responsabilizar pelos custos adicionais.

LEGENDAS DAS FIGURAS

As legendas das ilustrações devem ser dactilografadas a dois espaços, começando numa folha separada, e numeradas com algarismos árabes correspondentes às respectivas figuras. No caso de serem utilizados símbolos, setas, números ou letras para identificar partes da ilustração, estes devem ser devidamente explicados na legenda. Indicar o método de coloração e a escala utilizada nas microfotografias.

UNIDADES DE MEDIDA

As medições relativas ao comprimento, altura, peso e volume devem ser referidas em unidades métricas (metro, quilograma ou litro) os seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser fornecidas em graus Celsius. A pressão sanguínea deve ser dada em milímetros de mercúrio.

Todas as medições hematológicas e de química clínica devem ser referidas em unidades do sistema métrico nos termos do International System of Units (SI). Os Editores poderão solicitar que unidades alternativas ou não SI sejam incluídas pelos autores antes da publicação.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Devem apenas utilizar-se as abreviaturas consagradas. Evitar abreviaturas no título e no resumo. O significado completo da abreviatura deve preceder o seu uso pela primeira vez no texto a não ser que seja uma unidade de medição estandardizada.

ENVIO DE MANUSCRITOS

Enviar dentro de um sobrescrito acolchoado o número de manuscritos e cópias exigidas. As fotografias e restante material que não possa ser dobrado devem ser adequadamente protegidos por meio de cartões, a fim de evitar os estragos provocados pelo correio. As fotografias e as transparências deverão também ser enviadas em sobrescrito separado.

Os manuscritos têm que ser acompanhados de carta do autor responsável assinada pelos co-autores. Deve incluir também toda a informação sobre a publicação anterior ou sobre a submissão noutra parte de qualquer parte do trabalho como foi definido anteriormente neste documento: a) uma declaração dos apoios financeiro ou outros que possam originar um conflito de interesses; b) uma declaração de que o manuscrito foi lido e aprovado por todos os autores, e de que os nomes dos autores previamente mencionados no documento foram respeitados, e ainda, que cada co-autor atenta que o manuscrito representa trabalho honesto; c) o nome, morada, e número de telefone do autor encarregado de correspondência, que será responsável pela transmissão aos outros autores das correcções utilizadas pela revista e aprovação final das provas. A carta deve incluir qualquer informação suplementar que poderá ser útil ao Editor, tal como a secção da revista, em que o manuscrito se insere e se o(s) autor(es) estará(ão) disposto(s) a pagar a diferença para a reprodução de ilustrações a cores.

O manuscrito deve ser acompanhado de cópias de autorizações para reproduzir matéria publicada, para usar ilustrações ou relatar informações pessoais de pessoas identificáveis ou para justificar cada uma das contribuições pessoais.

International Compete of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. BM. 1991 Feb 9: 302 (6772).

Este documento não é coberto por direitos de autor: pode ser copiado ou reimprimido sem autorização.

NORMAS PARA O REGISTO EM DISKETTES DOS ARTIGOS A PUBLICAR NA ACTA MÉDICA PORTUGUESA

A Acta Médica portuguesa solicita que o texto final dos artigos a publicar sejam enviadas em diskettes de 3,5" compatíveis com os sistemas IBM ou MacIntosh. As restantes especificações relativas a margem, (parágrafos, distâncias, entrelinhas, etc.) especificado são as indicadas nas Normas para Preparação dos Manuscritos.