



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Irina Mónica Ferreira Batista Rosa
Carcinoma Gástrico: Há razões que justifiquem um comportamento biológico
diferente nos dois géneros?

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Irina Mónica Ferreira Batista Rosa
Carcinoma Gástrico: Há Razões que justifiquem um comportamento biológico
diferente nos dois géneros?

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor João António Pinto de Sousa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2014

FMUP

Eu, Teina Mónica Ferreira Batista Rosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 080801104, 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:

Teina Rosa

NOME

Irina Mónica Ferreira Batista Rosa

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13741454

irina.batistarosa@gmail.com

969611349

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

080801104

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Carcinoma gástrico:

Há razões que justifiquem um comportamento biológico diferente nos dois géneros?

ORIENTADOR

João António Pinto de Sousa

COORDENADOR (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: Irina Rosa

Dedicatória

À minha Mãe

Às minhas irmãs: Cláudia e Ania

À Joana, Jenny, e Sara

À Lizette

Ao meu orientador, Dr. Pinto de Sousa

Índice

Título	2
Resumo	3
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	6
Introdução.....	7
Materiais e métodos:.....	9
Critérios de elegibilidade:	9
Patogenia e Fatores de risco	10
Potenciais protetores	11
Estrogénios e Recetores de Estrogénios.....	11
Dieta: Soja e derivados e isoflavonas.....	15
Idade.....	17
Mecanismos de proteção adicionais	18
Adiponectina	19
micro-RNA	20
GP73.....	21
Conclusão.....	23
Referências	25

Título: Carcinoma Gástrico: Há razões que justifiquem um comportamento biológico diferente nos dois géneros?

Título abreviado: CG: diferenças biológicas na sua incidência

Autores: Irina Rosa ⁽¹⁾ João Pinto-de-Sousa ⁽²⁾

Afiliação:

1. Aluna do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina do Porto
2. Professor Catedrático Convidado da Faculdade de Medicina do Porto

Correspondência:

Rua das Maravilhas, nº148

9000-177 Funchal

Contacto telefónico: 969611349

Correio eletrónico: irina.batistarosa@gmail.com

Contagem de palavras:

Resumo: 322

Abstract: 312

Texto: 4535

Resumo

Introdução: Nos últimos anos verificou-se um decréscimo global tanto na incidência como na mortalidade associadas ao carcinoma gástrico, porém este permanece como um grave problema de saúde pública, principalmente nos países subdesenvolvidos. Devido à predominância de género observada tem-se verificado um crescente interesse e conseqüente desenvolvimento investigacional com o intuito de esclarecer a razão pela qual a sua incidência é muito superior no género masculino comparativamente ao género feminino. São estudados diversos fatores, tais como a infeção pela *H.pylori*, efeito da dieta, álcool e tabaco bem como fatores genéticos (VEGF, GP73) e hormonais (estrogénios).

Objetivo: Descrição dos principais fatores de risco associados ao carcinoma gástrico bem como a sua potencial relação com a predominância de género na incidência do mesmo.

Métodos: Pesquisa bibliográfica efetuada com recurso à base de dados *online* Pubmed/MEDLINE, tendo sido utilizados os seguintes termos: “ *gastric cancer OR gastric carcinoma OR stomach cancer AND gender differences*”; “*estrogens AND gastric cancer*”; “ *H. pylori AND gender differences AND gastric cancer*”

Resultados: Proteção conferida pelos estrogénios e seus recetores no desenvolvimento neoplásico; idade de aquisição e prevalência da infeção pela *Helicobacter pylori* relacionadas com as diferenças entre géneros; interação dos estrogénios na modulação da resposta inflamatória contra esta bactéria; ingestão de isoflavonas (fito-estrogénios) associada a um risco tumoral diminuído; polimorfismos genéticos no VEGF (diminuição da expressão do alelo T) e sob-expressão de GP73 associados ao risco de cancro; baixa expressão de microRNA 320a nas mulheres com idade superior a 55 anos; associação, nos homens, entre a exposição prologada a carcinogénios e o risco de cancro.

Conclusões: Tendo em conta a revisão bibliográfica desenvolvida, concluiu-se que existe, provavelmente, uma razão biológica para as diferenças observadas, acreditando-se que resultem da interação de um conjunto de fatores.

Em suma, uma melhor compreensão do modo como as diferenças entre os dois sexos influenciam a carcinogénese irá providenciar novas visões sobre a etiologia do CG.

Palavras-chave: Carcinoma Gástrico; Estrogénios; Recetor de Estrogénios; VEGF; microRNA; PG73.

Abstract

Background: In recent years there has been an overall decrease in both the incidence and mortality associated with gastric carcinoma (GC), but this remains a serious public health problem, especially in underdeveloped countries. Due to the predominance gender observed, there has been an increasing investigational interest and subsequent development in order to clarify the reason why the incidence of the CG is much higher in males compared to females. Several factors, such as infection by *Helicobacter pylori*, an effect of the diet, alcohol and tobacco as well as genetic factors (VEGF, GP73) and hormonal (estrogen) are studied.

Objective: Description of the main risk factors associated with gastric carcinoma and the potential relationship between the gender predominance and its incidence.

Methods: A literature search performed using the online database PubMed/MEDLINE, using the following term: “*gastric cancer OR gastric carcinoma OR stomach cancer AND gender differences*”; “*estrogens AND gastric cancer*”; “*H. pylori AND gender differences AND gastric cancer*”

Results: Protection conferred by estrogen and its receptor in the development of GC, age of acquisition and the prevalence of infection with *H. pylori* related to gender differences, estrogen interaction in modulating the inflammatory response against this bacteria, ingestion of isoflavones (phytoestrogens) associated with a decreased risk of

GC, genetic polymorphisms in the VEGF (decreased expression of the T allele), downregulation of GP73 and low expression of microRNA-320a in women aged over 55 years are associated with risk of cancer ; association in men between prolonged exposure to carcinogens and cancer risk .

Conclusions: Taking into account the literature revision, we concluded that probably exists a biological reason for the observed differences believing that these are due to a number of interacting factors.

In short, a better understanding of how the differences between the sexes influence carcinogenesis will provide new insights into the etiology of GC.

Keywords: Gastric Carcinoma; estrogens; Receptor of estrogens; VEGF; microRNA; PG73

Lista de Abreviaturas

CG: Carcinoma Gástrico;

DNA: Ácido Desoxirribonucleico;

E2: 17- β estradiol

Foxp3: *forkhead box P3*

GP73: Proteína Golgi 73

H. pylori: *Helicobacter pylori*;

IgG: Imunoglobulina G

IL-10: Interleucina 10

IL13: Interleucina 13

IL-1 β : Interleucina 1 *beta*

IL5 : Interleucina 5

INF γ : interferon gama

LMTK-3 *Lemur Tyrosine Kinase-3*

RE: Recetor de Estrogénio

RE α : Recetor de Estrogénio *alpha*

RE β : Recetor de Estrogénio *beta*

RNA: Ácido Ribonucleico;

RNAm: RNA mensageiro

SERM: Modulador Seletivo do
Receptor de Estrógeno

SNP: *Single-nucleotide polymorphisms*

Th2: *T helper cells 2*

THS: Terapia Hormonal de Substituição

VEGF: *Vascular endothelial growth
factor*

Introdução

Nos últimos anos tem-se observado um decréscimo global tanto na incidência como na mortalidade associadas ao Carcinoma gástrico (CG), porém este permanece como um grave problema de saúde pública, principalmente nos países subdesenvolvidos. É na Ásia Oriental que se verifica a maior taxa de mortalidade contrariamente à América do Norte onde se verificam taxas mais baixas. Relativamente a ambos os sexos, as elevadas taxas de mortalidade ocorrem na Europa central e ocidental bem como na América Central e América do Sul(1).

De acordo com os dados recentemente publicados (Globocan 2012), verificaram-se 952.000 novos casos em 2012, posicionando o CG como a quinta neoplasia mais comum. Adicionalmente apresenta um elevado número de mortes em ambos os sexos (723,000), ainda que afete maioritariamente o sexo masculino, sendo considerado a terceira causa de morte relacionada com o cancro em todo o mundo. A sobrevida aos 5 anos é muito reduzida, inferior a 20%, justificada pelo estabelecimento do diagnóstico numa fase muito avançada da doença devido à ausência de sintomas num estadio precoce(1). Apesar de inespecíficos os sinais e sintomas mais comuns são, de acordo com o *American College of Surgeons*, a perda de peso, a dor abdominal, as náuseas e/ou vômitos, a anorexia e as melenas(2).

Devido à predominância de género observada(3) tem-se verificado um crescente interesse e consequente desenvolvimento investigacional, com o intuito de esclarecer a razão pela qual a incidência de CG é muito superior no género masculino comparativamente ao género feminino. Apesar de inconclusivos, estes estudos mencionam os estrogénios(3, 4) como possíveis responsáveis pela diferença supracitada, justificando que funcionam como prováveis moduladores do risco de desenvolvimento do cancro do estômago.

Atualmente acredita-se que a patogénese do CG envolve interações que vão desde os fatores ambientais a uma predisposição genética.

Evidências epidemiológicas apontam a idade, as diferenças entre gêneros e vários fatores ambientais tais como consumo de sal e nitratos na alimentação, álcool, tabaco e infecção pela *H. pylori* como potenciais fatores para o desenvolvimento de CG(5). Outros estudos demonstraram que a combinação de características do hospedeiro e de alterações genéticas, através de interações genético-ambientais, desempenham um papel importante neste processo(6, 7).

Posto isto, o presente trabalho tem como objetivo primordial a revisão e discussão das potenciais explicações baseadas no gênero para o diferencial de incidência de CG entre homens e mulheres.

Materiais e métodos:

A pesquisa bibliográfica foi realizada com recurso à base de dados *online Pubmed/MEDLINE*, empregando os seguintes termos: “*gastric cancer OR gastric carcinoma OR stomach cancer AND gender differences*”; “*estrogens AND gastric cancer*”; “*H. pylori AND gender differences AND gastric cancer*”

Critérios de elegibilidade:

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos redigidos em língua inglesa, com acesso a texto integral; artigos cujo título ou resumo continham informação relevante sobre o tema em estudo; estudos científicos, meta-análises e trabalhos de revisão sobre o tema publicados nos últimos 6 anos. Foram ainda analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados com o intuito de obter bibliografia adicional.

No total foram incluídos neste trabalho 40 artigos, os quais foram selecionados com base na qualidade e pertinência do tema.

Patogenia e Fatores de risco

A carcinogénese gástrica é, na verdade, um processo multifatorial, complexo e pouco esclarecido(8, 9). De acordo com as evidências, epidemiológica e experimental, consideram-se como potenciais fatores de risco a infeção crónica pela *H. pylori*, a idade, o sexo, os hábitos dietéticos tais como consumo excessivo de sal e de nitratos, o álcool e o tabaco(7). Supõe-se que o efeito cumulativo dos hábitos alimentares promova, *à posteriori*, a replicação celular potenciando assim a ação dos carcinogéneos e aumentando a taxa de mutações tanto endógenas como exógenas(9).

Atente-se à infeção pela *H. pylori*, a relação entre esta e o seu envolvimento com o CG foi estabelecido em 1994 aquando da categorização da *H. pylori* como carcinogéneo humano do grupo I pela *International Agency of Research on Cancer* (IARC)(10). Como tal, é apontada como a principal causa de desenvolvimento do carcinoma gástrico, de modo que nas últimas décadas têm sido apresentadas várias hipóteses para explicar o seu papel na carcinogénese, muito embora o mecanismo de ação ainda não esteja completamente esclarecido.

No seguimento do interesse denotado sobre esta relação, foi demonstrada uma associação positiva entre a presença de anticorpos IgG contra a *H. pylori* e a incidência de cancro, relação esta comprovada em muitos dos países onde a incidência de cancro é elevada(9). Mais ainda, é sugerido que esta associação possa ser responsável pela predominância de género na incidência de CG, sendo propostas como possíveis explicações as diferenças sexuais tanto na idade de aquisição da infeção como também na prevalência da mesma(11). Esta normalmente é adquirida na infância e permanece ao longo da vida. A sua prevalência é elevada nos países subdesenvolvidos, podendo estar associada a fatores socioeconómicos, nomeadamente a falta de condições de higiene durante a infância, a má alimentação e ao elevado número de residentes na mesma habitação(12).

Acredita-se que cerca de 50% da população mundial encontra-se infetada pela *H. pylori*, contudo apenas uma pequena percentagem desenvolve uma inflamação crónica que pode progredir para CG(13). Trata-se de processo de multifaseado composto por diversos estadios pré-neoplásticos, evoluindo de uma gastrite atrófica para metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma gástrico(10). Esta evolução deve-se essencialmente a fatores bacterianos, às características do hospedeiro e a diversos fatores ambientais(14). Relativamente aos fatores bacterianos destacam-se a motilidade, a potência da atividade da urease e a capacidade de adesão específica ao epitélio gástrico. Por sua vez os hábitos tabágicos estão associados à persistência da infeção uma vez que favorecem a falência da terapêutica de erradicação como também detêm um efeito chave no processo de carcinogénese(11). O consumo de álcool possui um efeito semelhante, já que os produtos resultantes do metabolismo do etanol representam uma agressão ao epitélio gástrico(15).

Potenciais protetores

Estrogénios e Recetores de Estrogénios

Ao longo das últimas décadas várias tentativas têm sido realizadas a fim de compreender a razão pela qual a taxa de incidência de CG é duas vezes superior no sexo masculino e numa fase mais precoce, relativamente ao sexo feminino(3). Evidências epidemiológicas sugerem que os estrogénios desempenham um papel protetor no CG, uma vez que se observa um menor número de casos entre as mulheres com menopausa tardia, com período fértil aumentado e naquelas sujeitas a terapêutica hormonal(5). Do mesmo modo a Terapia Hormonal de Substituição (THS) nas mulheres pós-menopausa reduz a incidência dos cancros colo-retal e do estômago. Por conseguinte, esta relação leva-nos a crer que estas moléculas exercem uma influência crítica tanto na incidência como no desenvolvimento e progressão da doença(3).

Por outro lado, constata-se na literatura uma divergência de opiniões quando se aborda a terapêutica anti-estrogênica, nomeadamente o tamoxifeno, a qual tem sido descrita por uns como potenciadora(3) e por outros como protetora(16) de cancros do trato gastrointestinal havendo ainda os defensores da ausência de qualquer efeito(17). O tamoxifeno é um SERM (Modulador Seletivo dos Recetores de Estrogénios), que exerce na mama um efeito antagonista contrariamente ao endométrio onde detém um efeito agonista, sendo responsável pelo aumento do risco de cancro nas mulheres pós-menopausa. Contudo a função exercida por este no estômago e o modo como se desencadeia a carcinogénese não é claro(16).

Note-se que os estrogénios são uma classe hormonal que regulam o crescimento, a diferenciação e a função de vários órgãos-alvo sendo os seus efeitos mediados tipicamente pelos seus recetores, α e β , que possuem um padrão distinto de expressão nos diferentes tecidos(4, 18, 19). Pensa-se que este efeito possa dever-se aos níveis plasmáticos de estradiol e à expressão dos Recetores de Estrogénios (RE) no estômago(18). Sabe-se que os níveis plasmáticos de estradiol nas mulheres pós-menopausa podem ser influenciados pela adiposidade, etnia, variação genética e por outros fatores (dieta, tabaco, álcool, paridade e idade de menarca)(3).

Desde que se estabeleceu esta relação têm sido apresentadas diversas propostas, embora havendo uma divergência de opiniões entre autores no que diz respeito à expressão das diferentes isoformas no epitélio gástrico. Alguns estudos sugerem a existência exclusiva do Recetor de Estrogénio *beta* (RE β) no epitélio gástrico(3), enquanto outros referem existência de ambos os RE, dando porém maior ênfase ao β (19). Apesar desta divergência, alguns fatores como o baixo grau de diferenciação, o estadio avançado e o agravamento do prognóstico, encontram-se associados aos RE.

Da literatura sabe-se que o Recetor de Estrogénio *alpha* (RE α) tem um efeito promotor do crescimento enquanto que o β desempenha um efeito supressor sobre o α , estimulando a

expressão do gene integrina e freando a expressão de vários outros genes tais como IL-6, Ciclina D1, VEGF e Bcl-2(3). Como tal, exerce um papel importante na regulação da resposta inflamatória, na proliferação, migração, angiogénese e na apoptose(3). Além disso, presume-se que a perda da expressão da isoforma β com ganho de expressão α durante a carcinogénese esteja associada ao tipo histológico difuso, a um estadio avançado, a invasão peritoneal e a um pior prognóstico. Estes dados, vêm assim, apoiar o efeito protetor provocado pelos estrogénios via RE β (3).

Tendo por base estas hipóteses, Wakatsuki T *et al.* (2013) desenvolveu um estudo para determinar qual o valor prognóstico dos polimorfismos genéticos do LMTK-3 (*Lemur Tyrosine Kinase-3*). Este é um RE α , modulador dos estrogénios e está relacionado com a resistência à terapêutica endócrina no cancro da mama. Pensa-se que o LMTK-3 fosforila o RE β protegendo-o da degradação pelos proteossomas o que promove a sua estabilização e consequente ativação, desencadeando assim o seu papel de potencial protetor. Este estudo veio confirmar a presença desta proteína no epitélio gástrico, concluindo que os polimorfismos genéticos podem ser úteis como fatores de prognóstico e poderão permitir a seleção dos doentes que eventualmente necessitem de uma observação mais cuidada ou de um tratamento mais agressivo. Por outro lado, este estudo realça a via dos estrogénios como um potencial alvo terapêutico, contudo, devido às várias limitações apresentadas são necessários mais ensaios com o objetivo de validar estas conclusões(3).

Ainda que se defina os estrogénios como protetores no desenvolvimento de CG, poucos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de analisar o papel do 17 β estradiol (E2) e da infeção pela *H. pylori* na carcinogénese gástrica. Por esta razão, é referido que o tratamento com E2, antes da infeção pela *H. pylori*, atenua as lesões de gastrite pelo aumento da expressão de Foxp3 e de IL-10 (mediadores anti-inflamatórios) e pela diminuição da expressão de interferão-gama (INF γ) e IL-1 β (mediadores pró-inflamatórios). É também

referido um efeito protetor do tamoxifeno, o que corrobora estudos prévios. Pelo qual é sugerida a hipótese de que o tamoxifeno, sendo um SERM, desempenha um efeito agonista no estômago(16, 20).

Para além do mecanismo de frenagem da resposta inflamatória é proposto também que mecanismos adicionais estejam envolvidos, nomeadamente aqueles que possuem relação com o recrutamento celular. Entre eles destaca-se o papel desempenhado pela citocina pró-inflamatória CXCL1 e do seu recetor, CXCR2, no recrutamento de neutrófilos. Todavia, estes mecanismos encontram-se relacionados, já que se verificou que o E2 diminui a adesão de monócitos como resultado da diminuição da expressão de CXCL1 e do seu recetor. Este decréscimo limita a exposição do estômago ao stress oxidativo, que é responsável por mutações no DNA, na infiltração celular pró-inflamatória culminando com o atraso da progressão tumoral(16).

É sugerida a existência de uma ansa de *feedback* positivo entre a secreção de CXCL1 e o recrutamento de neutrófilos que culmina com a génese de um microambiente tumorigénico. Contudo pouco se sabe sobre o modo como o E2 e o tamoxifeno induzem a alteração nesta ansa, diminuindo a atividade da via oncogénica(16).

Outra explicação para as diferenças inter-género encontra-se na predominância de uma resposta imune Th2 no sexo feminino, verificada pela elevada expressão de citocinas relacionadas com esta resposta, tais como, IL5 e IL13(16).

Tendo em conta o que foi descrito anteriormente, e dando-lhe o devido destaque, são propostas algumas linhas de evidência que suportam esta hipótese, nomeadamente:

1. Os estrogénios interagem com os recetores das células gástricas;
2. A hipermetilação das ilhas cpG que ocorre, no promotor do gene dos RE, com o avançar da idade condiciona uma diminuição da sua expressão com efeitos na atividade supressora tumoral;

3. Os estrogénios induzem o aumento da expressão dos genes da família fator “trefoil” intestinal que codifica proteínas que protegem a mucosa gástrica das agressões endógenas e exógenas;
4. Aumento da apoptose nas células gástricas humanas *in vitro*;
5. Resposta imunológica contra bactérias patogénicas mais marcada através do bloqueio direto da expressão da caspase 12;
6. Atraso da migração celular antes do estímulo de cicatrização epitelial em culturas de células primárias e especialmente na linhagem carcinogénica;
7. Elevadas concentrações plasmáticas de isoflavonas dos fito-estrogénios estão associadas com a diminuição do risco de CG;
8. Polimorfismos nos genes envolvidos na inativação estrogénica e na biodisponibilidade hormonal têm sido associados ao risco de CG;
9. Homens com carcinoma da próstata potencialmente expostos a estrogénios exógenos têm incidência de CG diminuída(11).

Dieta: Soja e derivados e isoflavonas

Estudos epidemiológicos prévios sugerem que os fatores dietéticos desempenham um papel importante na etiopatogenia gástrica(21, 22). Como já foi referido anteriormente, os alimentos com elevado teor de sal não só são responsáveis pela destruição da mucosa gástrica como também pelo aumento da formação de compostos nitrosos endógenos que são conhecidos pelo seu efeito carcinogénico(6, 9). Adicionalmente, o consumo excessivo de sal induz hiperplasia epitelial e facilita a colonização pela *H.pylori*(23).

Por outro lado, os produtos de soja representam um dos fatores dietéticos que tem suscitado algum interesse entre os investigadores(23, 24). Contudo, a investigação sobre a associação entre o risco de CG e consumo destes produtos é limitada. Mesmo assim, é descrita uma relação protetora (23)entre o consumo destes produtos e o risco de cancro, embora esta não seja consensual(25).

No estudo levado a cabo por Ko KP *et al* (2013) verificou-se um decréscimo do risco de cancro entre os consumidores de soja/tofu, sendo este efeito mais relevante no sexo feminino. Assim sendo, foi sugerido que este efeito se deva às isoflavonas (genisteína e daidzeína) um dos constituintes da soja que detêm efeitos anti-inflamatório e antioxidante que são mediados pela inibição de enzimas tais como as cinases de tirosina, as topoisomerases do DNA e a cinase Ribossomal S6. Os autores sugerem ainda que as hormonas sexuais possam exercer proteção contra o CG aumentando a apoptose e regulando o crescimento e a expansão clonal das células tumorais. As isoflavonas sendo um tipo de fito-estrogénios, podem atuar como agonistas ou antagonistas dependendo dos níveis hormonais endócrinos, sendo por isso uma plausível justificação para a diferença observada(23).

Contrariamente foi descrito um aumento do risco de cancro com o consumo de produtos de soja fermentados (ricos em sal e compostos nitrosos)(23).

Em conformidade com a hipótese de que as isoflavonas desempenham um efeito protetor, a equipa de investigação composta por Azusa Hara estudou a relação entre as concentrações plasmáticas destes componentes e o risco de cancro. Deste modo concluíram que as concentrações plasmáticas de isoflavonas (daidzeína e genisteína) não apresentam uma associação estatisticamente significativa com o risco de CG(25). Pelo que, os autores advertem que a discrepância entre géneros na incidência de CG não possa ser explicada pelas isoflavonas, as quais apresentam uma estrutura semelhante ao E2(22). É também

referido que os resultados obtidos neste estudo possam dever-se à influência permanente dos fatores de risco conhecidos tais como o tabaco, mesmo após ajustamento(23).

Idade

A idade é também um fator importante a ter em consideração, uma vez que se verifica um comportamento biológico distinto entre os pacientes com idade mais jovem (<40anos) e aqueles com idade mais avançada(26). Prova disso é o resultado apresentado numa investigação (Jong-Han Kim *et al* 2008), que demonstra uma sobrevida reduzida entre os doentes jovens com RE positivos(26).

Tendo em consideração resultados prévios referidos no estudo supracitado, a presença de recetores de androgénios é considerada um fator de prognóstico desfavorável independente(26). Por conseguinte, o papel das hormonas sexuais no prognóstico permanece por esclarecer, embora exista uma diferença de acordo com o sexo, os níveis hormonais também variam de acordo com a idade. Assim, ambos, a idade e o sexo, devem ser tidos em consideração para que se obtenha uma avaliação mais fidedigna do papel desempenhado pelas hormonas neste processo(26).

Os resultados de alguns estudos referem uma maior incidência de cancro nos homens e com idade avançada, contrariamente ao que verifica em idades mais jovens a qual é maior nas mulheres. Embora a razão pela qual este cenário ocorra é proposto uma possível exposição mais frequente e prolongada a carcinogéneos ambientais nos homens relativamente às mulheres o que pode explicar o elevado número de casos de CG entre os homens mais velhos(21, 26, 27).

Mecanismos de proteção adicionais

Na sequência das distintas tentativas de compreender o perfil biológico do CG estudaram-se diversos processos que geralmente estão associados à carcinogénese, entre eles a angiogénese(28).

Sabe-se que a angiogénese é um processo fundamental no crescimento tumoral desempenhando um papel crucial tanto na invasão como na metastização. Foi demonstrado em diversos estudos que este processo é regulado por diversos fatores de crescimento, onde o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) possui uma função central e constitui um importante valor prognóstico em diversas neoplasias, nomeadamente o CG(28, 29).

Os polimorfismos genéticos VEGF têm sido associados a vários tipos de cancro e a outras doenças que partilham uma base angiogénica(8). Na literatura foram descritos, desde que se estabeleceu esta relação, diversos polimorfismos. O polimorfismo 936 C>T foi encontrado associado a uma variação dos níveis plasmáticos de VEGF, como tal os portadores do alelo T apresentam níveis plasmáticos reduzidos de VEGF(28).

Posto isto, e dado a significância atribuída ao VEGF e aos seus polimorfismos no desenvolvimento do CG, foi estudada a relação entre a presença do alelo 936T e o género do doente. Neste estudo, o alelo 936T foi relacionado não só ao risco de cancro como também, quando estratificado por género e idade, ao sexo feminino e a uma idade inferior a 55 anos. Com isto verificou-se a existência de uma associação género-específica o que sugere que a produção de VEGF, associado ao genótipo VEGF 936 C>T, difere entre homens e mulheres. Assim, verificou-se uma associação com o tipo histológico, o que nos leva a acreditar numa produção de VEGF dependente do tipo histológico do carcinoma do estômago(28).

O alelo T está fortemente relacionado com um risco aumentado de CG. Os resultados obtidos indicam que a baixa expressão deste alelo está ligado a um risco aumentado de cancro.

Contudo, o mecanismo subjacente pode não envolver apenas a angiogénese mas também uma outra função desempenhada pelo VEGF, como a trombose(28). No seguimento desta hipótese os autores verificaram um aumento significativo na expressão do alelo T em pacientes oncológicos com complicações trombóticas quando comparados com controlos saudáveis ou com cancro mas sem estas complicações. Em suma, estes resultados apontam para uma associação positiva entre a baixa expressão do alelo T e a ocorrência de CG(28).

Adiponectina

Atendendo ao facto do carcinoma gástrico estar relacionado com a obesidade, tem-se verificado um crescente interesse pelos mecanismos subjacentes(30). Deste modo, tem sido revelado interesse por algumas moléculas, entre as quais a adiponectina(31). Esta por sua vez é secretada pelos adipócitos e possui certas propriedades tais como: insulino-sensibilidade, anti-aterosclerótica e anti-diabética(31). Tais propriedades conferem-lhe, indiretamente, um efeito anti-neoplásico através do aumento da resistência à insulina e pela regulação da neovascularização e do processo anti-inflamatório. Mais ainda pode inibir diretamente a proliferação celular e promover a apoptose.

Posto isto, surgiu a hipótese de que determinados *Single-Nucleotide Polymorphisms* (SNP) em três genes da adiponectina poderiam conferir susceptibilidade para o CG e estar associados às características clínicas dos doentes(31).

Após análise genética, foi descrita uma diferença entre géneros, observada por imunohistoquímica, na expressão de adiponectina. Assim como os níveis plasmáticos de leptina, também os níveis de adiponectina exibem diferenças inter-género, sendo os níveis fisiologicamente mais elevados no sexo feminino.

A expressão de adiponectina está relacionada com a concentração plasmática de estradiol e testosterona. Os autores sugerem uma interação adiponectina-recetor diferente no desenvolvimento de CG, dependente do género uma vez que se verificou a existência de um SNP (rs11612414) no gene AdipoR2 relacionado com o sexo(31).

Pese embora, estes dados necessitam de mais investigação de modo a esclarecer o mecanismo de interação e a sua relação com o desenvolvimento de cancro.

micro-RNA

Os micro-RNA são uma classe de RNA endógeno não codificado e altamente conservado, responsável pela regulação pós-transcricional de genes envolvidos em processos biológicos importantes tais como a proliferação, apoptose, diferenciação, metastização, angiogénese e resposta imunológica(32-34). Deste modo, a ocorrência de uma desregulação pode ser crucial para a iniciação e progressão tumoral. Apesar desta evidência, poucos são os estudos que relacionam os níveis séricos de micro-RNA e a patogénese gástrica(32, 34).

A pepsina, principal enzima responsável pela proteólise, é secretada pelas células parietais do estômago sob a forma inativa, designada de pepsinogénio (PG). Este pode ser classificado bio e imuno-quimicamente em Pepsinogénio A (PGA) e Pepsinogénio C (PGC). Estudos prévios referem a existência de uma associação negativa entre a expressão do PGC e o grau de malignidade e o desenvolvimento de lesões gástricas. Os baixos valores obtidos na razão PGA/PGC podem ser utilizados como biomarcadores serológicos de gastrite atrófica, a qual é conhecida como uma condição pré-neoplásica(32).

Tendo em conta os pressupostos anteriores, Qian Xu *et al.* (2013) levaram a cabo um estudo que tinha como objetivo primordial avaliar o potencial dos micro-RNA 20a-5p, let-7a e 320a no diagnóstico do CG e a sua relação com o PGA, PGC e a razão PGA/PGC.

Os resultados obtidos revelaram uma expressão de miR-320a mais baixa nas mulheres com CG e com idade superior a 60 anos, quando comparados aos grupos de controlo, o que pode ser considerado um potencial marcador clínico de diagnóstico.

A expressão de miR-20a-5p, let-7a e de miR-320a foi relacionada positivamente com a razão PGA/PGC, o que pode, indiretamente, refletir o estado funcional da mucosa gástrica. Contudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os diversos grupos (controlos, gastrite atrófica, CG) e as concentrações séricas de miR-20a-5p e de let-7a(32).

GP73

A GP73 é uma proteína transmembranar Golgi tipo II, com especificidade epitelial presente em diversos órgãos tais como, cólon, estômago, próstata e traqueia. Inicialmente identificou-se a sua sobre-expressão em fígados de doentes com hepatite, sendo recentemente associada a diversos tipos de neoplasias, principalmente, ao carcinoma hepatocelular, ao colangiocarcinoma, ao adenocarcinoma do pulmão, e ao cancro da próstata(35).

Sendo o CG uma entidade clínica com elevado significado tem-se verificado um crescente interesse pela descrição da sua etiopatogenia. Assim, e com base em pressupostos prévios, foi estudada a expressão da GP73 e a sua relação com as características clínicas do CG(35).

Os resultados apurados por Chen *et al.*(2013) sugerem uma expressão diminuída de RNAm GP73 nos tecidos neoplásicos comparativamente ao tecido normal circundante. Adicionalmente, a imunohistoquímica revelou uma expressão de GP73 aumentada nos tecidos normais, estando diminuída ou ausente nos tecidos neoplásicos. Mais ainda, observou-se que a expressão desta proteína está significativamente relacionada com o género do doente e com o grau de diferenciação tumoral, tendo-se verificado uma expressão diminuída nos doentes do sexo masculino e nos tumores pouco diferenciados comparativamente aos moderadamente diferenciados(35).

Esta predominância de género é verificada também no adenocarcinoma do pulmão em que as mulheres apresentam uma expressão aumentada desta proteína. Este fenómeno é atribuído à ocorrência de mutações no terminal C do RNAm da proteína. A justificação apontada reside no facto de o RNAm GP73 ser regulado pelos estrogénios e pelo calcitriol. De acordo com isto, parece confirmar-se a hipótese de que a expressão de GP73 é hormono-dependente(35).

Contrariamente ao que se verifica nas outras neoplasias há uma expressão aumentada de RNAm e da proteína na mucosa gástrica normal(36). Contudo, o conhecimento sobre a função e a regulação desta proteína é pouco claro e merece mais atenção.

Conclusão

O CG continua a ser uma área que desperta grande interesse entre a comunidade científica internacional, quer seja pelo facto de ser diagnosticado num estadio avançado, sobretudo pela falta de sinais e/ou sintomas numa fase precoce, quer pela ausência de explicações plausíveis quanto à sua base etiológica. Mais ainda, e no seguimento da incógnita quanto à sua base etiopatogénica, está a procura de justificações para as diferenças inter-género observadas na incidência desta patologia(37).

Existem evidências de que as mulheres se encontram protegidas relativamente a este, devido ao efeito exercido pelos estrogénios, mais concretamente o E2 e seus recetores na mucosa gástrica(4, 5, 11, 21). Estas evidências são suportadas pelo reduzido número de casos entre as mulheres que fazem THS pós-menopausa e que apresentam maior período de fertilidade. Adicionalmente, homens com cancro da próstata submetidos a terapêutica com estrogénios apresentam risco de CG inferior ao grupo controlo sem terapêutica. Relativamente aos recetores, notou-se, apesar de algumas discordâncias, uma maior consenso na presença e respetivo papel protetor desempenhado pela isoforma β , na mucosa gástrica. É ainda sugerido que ocorra, durante o processo de carcinogénese, uma perda de expressão da isoforma β com ganho da expressão de α (3).

Por outro lado, o tamoxifeno é associado, por uns a um risco aumentado de cancro e por outros a um risco diminuído, o que leva a crer que este possa exercer um efeito agonista e/ou antagonista α (16, 22).

Diversos estudos relacionam a infeção pela *H. pylori* com as diferenças entre ambos os sexos, apontando como justificação a idade de aquisição e prevalência da mesma(10, 38, 39). É também referido que os estrogénios desempenham um papel na carcinogénese induzida por esta bactéria com alteração na resposta imunológica(20).

Posto isto, várias propostas têm sido apresentadas para explicar tanto o papel dos estrogénios como o da infeção pela *H. pylori* no desenvolvimento e progressão neoplásica. Porém, os resultados obtidos não permitem generalizar para a população mundial sendo, deste modo, necessários mais estudos para clarificar os mecanismos que explicam esta relação.

Outras hipóteses indicam que esta desconformidade se deva a interações ambientais, nomeadamente exposição ocupacional prolongada e mais significativa nos homens e a estilos de vida tais como hábitos alimentares (consumo de frutas), tabágicos e alcoólicos, diferentes entre homens e mulheres(11, 14, 15, 21, 23, 29, 40).

Várias são as teorias para explicar esta diferença de géneros, porém nenhuma é capaz de explicar na totalidade as diferenças observadas. Assim, será mais sensato pensar na existência de uma interação de diversos fatores que determinam este hiato de incidência entre géneros.

Como mencionado, os potenciais fatores de risco são: a infeção crónica pela *H. pylori*, a idade, o sexo, os hábitos dietéticos, consumo excessivo de sal e de nitratos, o álcool e o tabaco. Não obstante, considera-se que um efeito cumulativo destes fatores levem, à *posteriori*, ao desenvolvimento de determinados processos que potenciam a taxa de mutações, ocasionando a patogénese do CG.

Em suma, são importantes estudos futuros nesta área uma vez que o desvendar dos mecanismos subjacentes a esta patologia permitirão obter métodos de diagnóstico mais precisos e novos alvos terapêuticos.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 2014]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of surgery*. 1993;218(5):583-92.
3. Wakatsuki T, LaBonte MJ, Bohanes PO, Zhang W, Yang D, Azuma M, et al. Prognostic role of lemur tyrosine kinase-3 germline polymorphisms in adjuvant gastric cancer in Japan and the United States. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(10):2261-72.
4. Gan L, He J, Zhang X, Zhang YJ, Yu GZ, Chen Y, et al. Expression profile and prognostic role of sex hormone receptors in gastric cancer. *BMC cancer*. 2012;12:566.
5. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American journal of epidemiology*. 2010;172(12):1384-93.
6. Zhang J, Zhan Z, Wu J, Zhang C, Yang Y, Tong S, et al. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects. *PloS one*. 2013;8(3):e59254.
7. Saberi S, Zendehtdel K, Jahangiri S, Talebkhan Y, Abdirad A, Mohajerani N, et al. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on the risk of gastric cancer and its interaction with *Helicobacter pylori* infection. *Iranian biomedical journal*. 2012;16(4):179-84.

8. Zhao ZQ, Yang S, Lu HS. Expression of midkine and vascular endothelial growth factor in gastric cancer and the association of high levels with poor prognosis and survival. *Molecular medicine reports*. 2012;5(2):415-9.
9. Kato S, Onda M, Matsukura N, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K, et al. Genetic polymorphisms of the cancer related gene and *Helicobacter pylori* infection in Japanese gastric cancer patients. An age and gender matched case-control study. *Cancer*. 1996;77(8 Suppl):1654-61.
10. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(6):933-47.
11. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(1):20-38.
12. Saha AK, Maitra S, Hazra SC. Epidemiology of gastric cancer in the gangetic areas of west bengal. *ISRN gastroenterology*. 2013;2013:823483.
13. Aragonés N, Goicoa T, Pollán M, Militino AF, Pérez-Gómez B, López-Abente G, et al. Spatio-temporal trends in gastric cancer mortality in Spain: 1975-2008. *Cancer epidemiology*. 2013;37(4):360-9.
14. Shen YY, Lu YC, Shen DP, Liu YJ, Su XY, Zhu GS, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 Gly388Arg polymorphism in Chinese gastric cancer patients. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(28):4568-75.
15. Song HJ, Kim HJ, Choi NK, Hahn S, Cho YJ, Park BJ. Gender differences in gastric cancer incidence in elderly former drinkers. *Alcohol*. 2008;42(5):363-8.
16. Sheh A, Ge Z, Parry NM, Muthupalani S, Rager JE, Raczynski AR, et al. 17beta-estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS male mice. *Cancer prevention research*. 2011;4(9):1426-35.

17. Curtis RE, Boice JD, Jr., Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(12):832-4.
18. Kim MJ, Cho SI, Lee KO, Han HJ, Song TJ, Park SH. Effects of 17beta-estradiol and estrogen receptor antagonists on the proliferation of gastric cancer cell lines. *Journal of gastric cancer*. 2013;13(3):172-8.
19. Xu CY, Guo JL, Jiang ZN, Xie SD, Shen JG, Shen JY, et al. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(9):2503-9.
20. Yuan XL, Chen L, Zhang TT, Ma YH, Zhou YL, Zhao Y, et al. Gastric cancer cells induce human CD4+Foxp3+ regulatory T cells through the production of TGF-beta1. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(15):2019-27.
21. Eom SY, Yim DH, Zhang Y, Yun JK, Moon SI, Yun HY, et al. Dietary aflatoxin B1 intake, genetic polymorphisms of CYP1A2, CYP2E1, EPHX1, GSTM1, and GSTT1, and gastric cancer risk in Korean. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(11):1963-72.
22. Asombang AW, Kayamba V, Mwanza-Lisulo M, Colditz G, Mudenda V, Yarasheski K, et al. Gastric cancer in Zambian adults: a prospective case-control study that assessed dietary intake and antioxidant status by using urinary isoprostane excretion. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(5):1029-35.
23. Ko KP, Park SK, Yang JJ, Ma SH, Gwack J, Shin A, et al. Intake of soy products and other foods and gastric cancer risk: a prospective study. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2013;23(5):337-43.
24. Zamora-Ros R, Agudo A, Lujan-Barroso L, Romieu I, Ferrari P, Knaze V, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(6):1398-408.

25. Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, et al. Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women. *The Journal of nutrition*. 2013;143(8):1293-8.
26. Kim JH, Boo YJ, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, et al. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Archives of surgery*. 2008;143(11):1062-7; discussion 7.
27. Liang YX, Deng JY, Guo HH, Ding XW, Wang XN, Wang BG, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(39):6568-78.
28. Bae SJ, Ahn DH, Hong SP, Kang H, Hwang SG, Oh D, et al. Gender-specific association between polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF 936C>T) gene and patients with stomach cancer. *Yonsei medical journal*. 2008;49(5):783-91.
29. Sato N, Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Tsukuma H. Gender differences in stomach cancer survival in Osaka, Japan: analyses using relative survival model. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009;39(10):690-4.
30. Camargo MC, Freedman ND, Hollenbeck AR, Abnet CC, Rabkin CS. Height, weight, and body mass index associations with gastric cancer subsites. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2013.
31. Ye L, Zhang ZY, Du WD, Schneider ME, Qiu Y, Zhou Y, et al. Genetic analysis of ADIPOQ variants and gastric cancer risk: a hospital-based case-control study in China. *Medical oncology*. 2013;30(3):658.

32. Xu Q, Dong QG, Sun LP, He CY, Yuan Y. Expression of serum miR-20a-5p, let-7a, and miR-320a and their correlations with pepsinogen in atrophic gastritis and gastric cancer: a case-control study. *BMC clinical pathology*. 2013;13:11.
33. Xu Y, Ma H, Yu H, Liu Z, Wang LE, Tan D, et al. The miR-184 binding-site rs8126 T>C polymorphism in TNFAIP2 is associated with risk of gastric cancer. *PloS one*. 2013;8(5):e64973.
34. Yu X, Song H, Xia T, Han S, Xiao B, Luo L, et al. Growth inhibitory effects of three miR-129 family members on gastric cancer. *Gene*. 2013;532(1):87-93.
35. Chen LG, Wang HJ, Yao HB, Guan TP, Wu F, He XJ, et al. GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:132.
36. Zhang F, Gu Y, Li X, Wang W, He J, Peng T. Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in lung adenocarcinoma tissue. *Clinical biochemistry*. 2010;43(12):983-91.
37. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PloS one*. 2013;8(11):e79088.
38. Janulaityte-Gunther D, Kupcinskas L, Pavilionis A, Valuckas K, Percival Andersen L, Wadstrom T. *Helicobacter pylori* antibodies and gastric cancer: a gender-related difference. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2005;44(2):191-5.
39. Yoon H, Kim N, Lee HS, Shin CM, Park YS, Lee DH, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. *Helicobacter*. 2011;16(5):382-8.
40. Yu J, Zhao Q. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2009;40(3-4):98-100.

Normas da Revista

Instruções aos Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

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

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

Publicações breves

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

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

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

Artigos de revisão

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

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

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

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

Comentários

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

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

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

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

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

Séries de casos

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

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

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

Cartas ao editor

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

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

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

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

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

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

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

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

Abreviaturas

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

Nomes de medicamentos

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

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

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

Autoria

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

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

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

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

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

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

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

Agradecimentos

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

Resumos

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

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

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

Palavras-chave

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

Introdução

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

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

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

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

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

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

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

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

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

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

Resultados

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

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

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

Apresentação de dados numéricos

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

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

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

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

As figuras devem incluir legendas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Discussão

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

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

Referências

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

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

1. Artigo

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

2. Artigo com Organização como Autor

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

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

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

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

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

5. Livro

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

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

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

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

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

8. Capítulo de Livro

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

9. Artigo em Formato Electrónico

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

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

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

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

Anexos

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

Conflitos de interesse

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

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

Autorizações

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

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

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

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

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

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

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

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

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

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

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

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

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

MANUSCRITOS ACEITES

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

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

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

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