



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Jorge António Soares Meira
Terapêutica Neoadjuvante em
Neoplasias do Pâncreas

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Jorge António Soares Meira
Terapêutica Neoadjuvante em
Neoplasias do Pâncreas

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Mestre Carlos Alberto Sousa Soares

E sob a Coorientação de:

Dr. Renato Bessa de Melo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Arquivos de Medicina

março, 2014

FMUP

Eu, Jorge António Soares Meira, abaixo assinado, nº mecanográfico 200801239, 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, 27/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Jorge António Soares Meira

NOME

Jorge António Soares Meira

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13626824

jorgesmeira@gmail.com

918122624

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200801239

20 de Março de 2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Terapêutica Neoadjuvante em Neoplasias do Pâncreas

ORIENTADOR

Mestre Carlos Alberto Sousa Soares

COORDENADOR (se aplicável)

Dr. Renato Bessa de Melo

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, 27/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Jorge António Soares Meira

Aos meus pais

Ao meu avô

Título: Terapêutica Neoadjuvante em Neoplasias do Pâncreas

Autores: Jorge António Soares Meira¹, Carlos Alberto Sousa Soares²

Filiação:

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Jorge António Soares Meira

Endereço: Rua do Cadinho, 272, Lugar da Aspra, 4910-014 Âncora

Nº de telefone: 918122624

E-mail: mimed08167@med.up.pt

Contagem de palavras:

Texto total: 4842

Resumo em português: 247

Resumo em inglês: 234

Resumo

O carcinoma do pâncreas é uma neoplasia agressiva, associada a mau prognóstico. Mais de duas décadas de pesquisa nos campos da terapêutica adjuvante e neoadjuvante ainda não definiram um padrão consensual de tratamento. Esta monografia tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura existente acerca do papel da terapêutica neoadjuvante nas neoplasias do pâncreas.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed* referente ao tema em questão, tendo sido efetuada uma seleção criteriosa entre cerca de duzentos e cinquenta artigos.

Relativamente ao carcinoma do pâncreas ressecável, a literatura não parece indicar benefício da terapêutica neoadjuvante relativamente à adjuvante. Uma meta-análise de 2010, realizada por Gillen e colaboradores, apresenta resultados semelhantes. No entanto, a maior parte dos estudos são retrospectivos, utilizam regimes de radioquimioterapia variados e carecem de um grupo controlo, o que dificulta a obtenção de conclusões. Apenas um estudo randomizado prospetivo foi apurado. Este revelou benefício da terapêutica neoadjuvante na sobrevida, relativamente à cirurgia seguida de terapêutica adjuvante. Na patologia localmente irressecável e marginalmente ressecável, a literatura mostra um benefício da terapêutica neoadjuvante de “conversão”. Verifica-se, em alguns estudos, taxas de ressecabilidade até 33.2% em neoplasias previamente consideradas irressecáveis, após terapêutica neoadjuvante.

As limitações inerentes aos estudos, bem como o facto dos critérios de ressecabilidade não serem uniformizados, faz com que ainda não haja um consenso relativamente ao regime terapêutico ideal, apesar do aparente benefício da terapêutica neoadjuvante. Desta forma, são necessários estudos randomizados de modo a uniformizar a melhor abordagem terapêutica para estes doentes.

Palavras-Chave: Carcinoma do Pâncreas; Terapêutica Adjuvante; Terapêutica Neoadjuvante; Ressecável; Marginalmente Ressecável

Abstract

Pancreatic cancer is an aggressive neoplasm associated with a poor prognosis. More than two decades of research in adjuvant and neoadjuvant therapy have not yet defined a consensual standard treatment. This article aims to conduct a review of the existing literature on the role of neoadjuvant therapy in pancreatic carcinoma.

Research was performed in the Pubmed database on the topic in question, and a careful selection has been made from about two hundred and fifty articles.

Regarding resectable disease, the efficiency of neoadjuvant therapy in increasing overall survival did not exceed that observed in adjuvant therapy. A meta-analysis from 2010, held by Gillen et al., indicates similar results. However, most studies are retrospective, use different chemoradiation regimens and lack a control group, making it difficult to reach definitive conclusions. Only one multicentre prospective randomized study was evaluated, which showed a survival benefit for neoadjuvant therapy when compared with surgery followed by adjuvant therapy. In locally unresectable and borderline resectable disease, the literature shows a benefit of neoadjuvant therapy. Resecability rates of up to 33.2% after neoadjuvant therapy, in tumors previously considered unresectable, were found in some studies.

The study inherent limitations, as well as the fact that resection criteria are not uniform, means there is still no consensus about the best treatment regimen for these patients. Thus, further randomized studies are necessary in order to establish the best therapeutic approach for pancreatic cancer patients.

Keywords: Pancreatic Cancer; Adjuvant Therapy; Neoadjuvant Therapy; Resectable; Borderline Resectable

Introdução

O carcinoma do pâncreas é a quinta causa mais frequente de morte por cancro na Europa, tendo sido responsável por cerca de cento e quatro mil mortes em 2012.(1) No momento do diagnóstico, mais de 80% dos doentes apresenta metastização à distância ou doença locorregional irresssecável.(2) O carcinoma do pâncreas pode ser classificado, relativamente à avaliação imagiológica da ressecabilidade, em ressecável, irresssecável e, mais recentemente, em marginalmente ressecável. Os critérios de inclusão em cada um dos grupos variam amplamente na literatura, sendo que só em 2009 foi publicada uma declaração de consenso pela *Society of Surgical Oncology*, que uniformizou esta classificação.(3) Os critérios imagiológicos de ressecabilidade incluem: ausência de metástases à distância, ausência de evidência de contiguidade tumoral, trombose (de etiologia tumoral) ou embainhamento da veia mesentérica superior e/ou da veia porta, bem como a presença de planos de clivagem da neoplasia com a artéria mesentérica superior, artéria hepática comum e própria e tronco celíaco. Os tumores marginalmente ressecáveis incluem os tumores com: ausência de metástases à distância; envolvimento, pela neoplasia, da veia mesentérica superior ou da veia porta, com ou sem estenose luminal, mas sem envolvimento das artérias adjacentes; oclusão curta da veia mesentérica superior ou da veia porta, devido ao processo tumoral, mas com vasos funcionantes a montante e a jusante da oclusão, de forma que seja possível ressecção e reconstrução vascular; envolvimento da artéria gastroduodenal até à artéria hepática, mas sem extensão ao tronco celíaco; contiguidade do tumor com a artéria mesentérica superior com atingimento inferior a cento e oitenta graus da circunferência da mesma. Os critérios de irresssecabilidade incluem: metástases à distância; trombose venosa major da veia porta ou da veia mesentérica superior; embainhamento circunferencial completo da artéria mesentérica superior, tronco celíaco ou artéria hepática proximal. De referir ainda a classificação de algumas neoplasias como localmente avançadas ou localmente irresssecáveis. Este grupo inclui neoplasias com todos os critérios de irresssecabilidade exceto a existência de metástases à distância.(3)

O tratamento indicado para o adenocarcinoma cefalopancreático ressecável é a duodenopancreatectomia cefálica com linfadenectomia locorregional. Mesmo após cirurgia de intenção curativa, com margens de ressecção negativas e ausência de metástases ganglionares, a taxa

de sobrevida aos cinco anos é de 15-20%.⁽⁴⁾ Apesar da recidiva locorregional ser comum, a forma mais frequente de recorrência é a metastização hepática.⁽⁵⁾

Esta forma de progressão tumoral, responsável pelo mau prognóstico associado à doença, levou muitos autores a considerar o carcinoma do pâncreas como uma doença sistémica desde o diagnóstico e a abordar a necessidade da associação da cirurgia à quimioterapia e à radioterapia, numa abordagem multimodal, de modo a melhorar a sobrevida global e livre de doença.⁽⁶⁾ De salientar também o papel importante da terapêutica de suporte na orientação destes doentes, nomeadamente a drenagem biliar, a otimização nutricional, o controlo da dor e a prevenção dos efeitos secundários associados à terapêutica instituída.⁽⁷⁾

A associação da quimioterapia e da radioterapia à cirurgia do carcinoma do pâncreas tem tradicionalmente sido efetuada numa perspetiva adjuvante. Nos últimos anos, tem havido um interesse na utilização da quimioterapia e da radioterapia em contexto neoadjuvante.⁽⁸⁾ Esta abordagem oferece inúmeras vantagens hipotéticas, que serão abordadas adiante. Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão dos dados existentes na literatura relativamente ao papel da terapêutica neoadjuvante no carcinoma do pâncreas.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *Pubmed* com a seguinte *Query*: “(pancreas OR pancreatic) AND (cancer OR neoplasm OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (neoadjuvant therapy). Os resultados foram filtrados para ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises, revisões bibliográficas, disponibilidade do artigo completo e artigos em Inglês. Não foi aplicado filtro temporal, com um resultado de cerca de duzentos e cinquenta artigos.

A seleção dos artigos baseou-se na leitura dos títulos, resumos, ou texto completo dos mesmos. Foi dada especial relevância a estudos realizados por grupos de referência. *Case reports* não foram incluídos. Além disso, outros artigos considerados relevantes foram incluídos, por pesquisa manual, após consulta das referências de estudos previamente selecionados.

Resultados

Terapêutica Adjuvante

O primeiro estudo que avaliou a eficácia da radioquimioterapia (RQT) no carcinoma do pâncreas ressecável foi conduzido pelo *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG 1) nos anos oitenta.(9) Quarenta e nove pacientes com carcinoma do pâncreas submetidos a cirurgia, com margens de ressecção negativas, foram randomizados em dois grupos. Um deles recebeu radioterapia *split-course* (dois ciclos de 20 Gy separados por duas semanas) juntamente com 5-Fluorouracilo (5-FU) em bolus intravenoso (500mg/m²) nos primeiros três dias de cada ciclo de radioterapia e semanalmente nos dois anos seguintes à radioterapia. Não foi administrada terapêutica adjuvante no grupo controlo. Os resultados demonstraram uma sobrevida média de vinte e um meses no grupo submetido a terapêutica adjuvante e de onze meses no grupo controlo, e uma sobrevida global aos dois anos de 43% e 18%, respetivamente.(10) Com base neste estudo, a terapêutica adjuvante baseada no 5-FU foi utilizada como padrão durante muitos anos.(11)

Um estudo posterior, semelhante ao realizado pelo GITSG 1, foi realizado pela *European Organization for Research into the Treatment of Cancer* (EORTC). Neste, cento e catorze pacientes com um carcinoma cefalopancreático submetido a cirurgia, com margens de ressecção negativas, foram randomizados em dois grupos. O grupo que fez tratamento adjuvante foi sujeito a RQT em padrões semelhantes ao estudo referido anteriormente, exceto pelo facto de neste estudo não ter sido administrado 5-FU para além do administrado concomitantemente com os ciclos de radioterapia. Ao contrário dos resultados verificados no estudo conduzido pelo GISTG 1, neste estudo não se verificou diferença estatisticamente significativa na sobrevida média (17,1 meses *versus* 12,6 meses, $p=0.09$). Esta falta de benefício pode, no entanto, dever-se ao desenho de estudo, dado que 20% dos pacientes não chegaram a fazer quimioterapia adjuvante e os resultados foram analisados segundo a intenção de tratamento.(12)

Mais recentemente, o *European Study Group for Pancreatic Cancer* (ESPAC), realizou um estudo que envolveu duzentos e oitenta e nove doentes com carcinoma do pâncreas ressecável. Foi avaliado o benefício da RQT e da quimioterapia adjuvante. Os autores concluíram que a utilização de quimioterapia adjuvante de forma isolada (5-FU em bolus intravenoso durante seis meses associado à

leucovorina) aumentou a sobrevida média de 15,5 para 20,1 meses. A associação de radioterapia reduziu a sobrevida dos pacientes (15,9 meses no grupo sujeito a radioterapia *versus* 17,9 meses no grupo controlo).(13) Os autores atribuíram esta redução da sobrevida ao facto de ter sido realizada radioterapia com doses baixas, reduzindo o controlo tumoral e aumentando o risco de toxicidade tardia.(13) O benefício da quimioterapia adjuvante foi novamente avaliado por Oettle e colaboradores, no estudo CONKO-001, que estudou o benefício da administração da gencitabina durante seis meses após duodenopancreatectomia com margens de ressecção R0 e R1.(14) Este estudo avaliou trezentos e cinquenta e quatro pacientes. O grupo sujeito a tratamento adjuvante demonstrou uma melhoria tanto na sobrevida média livre de doença (13,4 meses *versus* 6,7 meses) como na sobrevida global aos cinco anos (20,7% *versus* 10,4%), relativamente ao grupo que não recebeu tratamento.(15) De salientar que o benefício da gencitabina foi demonstrado tanto para os pacientes sujeitos a ressecção com margens de ressecção R0 como R1.(14) Em 2008, o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), comparou a administração sistémica de gencitabina com a administração de 5-FU em quatrocentos e cinquenta e um pacientes submetidos a cirurgia de ressecção pancreática por carcinoma do pâncreas. Ambos os grupos foram também sujeitos a RQT com 5-FU. Verificou-se uma maior sobrevida global nos pacientes submetidos a terapêutica adjuvante com gencitabina, apesar dos resultados só serem estatisticamente significativos em análise multivariada.(16) O ESPAC publicou um estudo em 2010, comparando a utilização adjuvante de gencitabina com o 5-FU e leucovorina. Neste estudo não foi associada radioterapia concomitante. Não foram observadas diferenças na sobrevida entre os dois tipos de quimioterapia utilizados.(17)

Um estudo publicado em 2008, conduzido pelo *Japanese Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer* avaliou as diferenças na eficácia da utilização da gencitabina intravenosa relativamente a S-1, uma fluoropirimidina oral de quarta geração utilizada no adenocarcinoma gástrico. Este estudo avaliou trezentos e setenta e oito pacientes após ressecção do carcinoma do pâncreas, com margens de ressecção R0, e revelou uma maior sobrevida global, com menor taxa de recidiva no grupo no qual foi administrado S-1. Esta fluoropirimidina revelou-se assim uma alternativa à quimioterapia adjuvante baseada na administração de gencitabina.(18) No entanto,

devido a diferenças na metabolização deste medicamento, observadas entre a população oriental e ocidental, este estudo necessita de ser reproduzido em contexto ocidental.(11)

Por fim, vários medicamentos, baseados nos seus diferentes mecanismos de ação, têm sido testados ao longo dos últimos anos, no contexto adjuvante em combinação com o 5-FU e com a gencitabina. Entre estes encontram-se a mitomicina C e a cisplatina. No entanto, não foram observados benefícios na sobrevida dos doentes sujeitos a diferentes combinações destes fármacos relativamente ao uso do 5-FU ou da gencitabina de forma isolada. (19-21)

Para a maioria dos estudos randomizados, o desenho do estudo, bem como as suas limitações, são responsáveis pela ausência de inequivocidade relativamente à combinação terapêutica ideal e à duração do tratamento adjuvante. Apesar destas limitações, a quimioterapia adjuvante baseada na utilização do 5-FU e da gencitabina ganhou o seu lugar na gestão da doença e é atualmente incluída nas diretrizes de tratamento.(9, 11) Por outro lado, o benefício da adição de radioterapia permanece pouco claro, não parecendo trazer grande vantagem à quimioterapia utilizada isoladamente.(22) No entanto, um problema transversal a todos estes estudos é a lenta recuperação dos pacientes após duodenopancreatectomia cefálica, o que impossibilita a terapêutica adjuvante num número considerável de pacientes. (11)

Desta forma, pode-se concluir que a abordagem adjuvante no carcinoma do pâncreas permanece relativamente incerta e sem inequivocidade. Assim, outras abordagens terapêuticas devem ser estudadas e avaliadas. Uma delas é a terapêutica neoadjuvante.

Terapêutica Neoadjuvante

Vantagens e desvantagens

A terapêutica neoadjuvante é aquela que é aplicada ao doente previamente à cirurgia. Os pacientes com doença irresssecável têm vindo a ser incluídos nos estudos realizados, com o objetivo de melhorar o prognóstico e, porventura, possibilitar a cirurgia.(23)

Vários conceitos teóricos apoiam a utilização de radio, quimio ou radioquimioterapia em contexto neoadjuvante.

Como referido anteriormente, devido ao tempo de recuperação pós-duodenopancreatectomia cefálica e à morbi-mortalidade associada a esta cirurgia, entre 25% a 50% dos pacientes nunca chega a reunir condições para terapêutica adjuvante.(24) Desta maneira, a vantagem mais óbvia da terapêutica neoadjuvante é que possibilita a administração de tratamento completo à quase totalidade dos pacientes.(22) Por outro lado, a quimio e a radioterapia têm maior probabilidade de serem bem sucedidas quando aplicadas num tumor bem oxigenado, cujo suprimento sanguíneo ainda não tenha sido afetado por cirurgia.(25) Como a radioterapia provoca fibrose do parênquima pancreático, a sua utilização antes da cirurgia parece estar associada a menor risco de degenerescência da anastomose pancreaticojejunal, bem como a menor risco de fistula pancreática, duas complicações importantes da duodenopancreatectomia cefálica.(26, 27) A terapêutica neoadjuvante parece também reduzir o risco de contaminação de células tumorais noutros tecidos durante a cirurgia (*seeding*) (28) e parece estar associada a menor risco de enterite rádica que a terapêutica adjuvante.(29) A terapêutica neoadjuvante permite ainda um período de observação, entre a instituição da terapêutica e a cirurgia, que possibilita um novo estadiamento da neoplasia antes da cirurgia. Esta abordagem permite identificar pacientes que sofrem progressão tumoral neste período de tempo. Estes doentes, com doença rapidamente progressiva, raramente beneficiaram com a cirurgia, podendo-se assim evitar a morbi-mortalidade associada à mesma.(27) Por outro lado a ressecção incompleta é considerada um dos principais fatores de mau prognóstico após a cirurgia, e a terapêutica neoadjuvante pode, segundo vários autores, permitir um aumento do número de ressecções com margens de ressecção R0.(30, 31) Da mesma forma, na doença localmente irressecável, a terapêutica neoadjuvante pode, ao provocar uma redução do tumor e uma diminuição do envolvimento linfático e vascular, permitir a conversão da neoplasia em doença ressecável, permitindo uma cirurgia de intenção curativa.(26, 31) Por último, a radioterapia pós-operatória envolve volumes alvo de difícil definição, normalmente maiores do que na terapêutica em contexto pré-operatório. Desta forma, a toxicidade aguda do tratamento seria menor na terapêutica neoadjuvante.(32)

A terapêutica neoadjuvante apresenta, no entanto, algumas potenciais desvantagens que devem ser tidas em conta.

Em primeiro lugar, pacientes em estádios precoces de doença poderiam ser tratados recorrendo apenas a cirurgia, sendo que a terapêutica neoadjuvante seria considerada *sobre-tratamento*. No entanto, dado que todos os estádios do carcinoma do pâncreas apresentam risco significativo de recidiva, a quantidade de doentes que sofreriam excesso de tratamento seria mínima.(22) Por outro lado, como a cirurgia não é realizada após o diagnóstico e como, segundo as orientações do consenso de 2009(3), é necessário um diagnóstico histológico antes do início da terapêutica neoadjuvante, torna-se necessário realizar biopsia guiada por ecoendoscopia (eventualmente por ecografia/tomografia computadorizada) ou laparoscopia exploradora com biopsia. Estes procedimentos estão associados a um aumento do risco de hematoma e hemorragia, bem como de disseminação de células tumorais.(33) Além disso, é frequente encontrar durante a cirurgia metástases não identificadas no estadiamento por imagem. Estes pacientes poderão ser, deste modo, alvo de radio e quimioterapia, ao invés do tratamento com quimioterapia isolada, padronizada para estes casos.(22, 23) A laparoscopia exploradora tem sido proposta para identificar estes pacientes e evitar este problema, não tendo sido ainda universalmente aceite.(34) Por último, os pacientes com carcinoma cefalopancreático, necessitam muitas vezes de drenagem biliar. Devido ao atraso na cirurgia que a terapêutica neoadjuvante exige, a probabilidade destes pacientes necessitarem de descompressão biliar é portanto maior do que naqueles que são operados imediatamente.(35) Um estudo realizado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), relatou que cerca de 38% da toxicidade relacionada com a terapêutica neoadjuvante observada estava relacionada com disfunção de um *stent* biliar.(36) Tal é explicado pelo edema local que a RQT provoca, que por sua vez pode provocar oclusão do *stent*. No entanto, um acompanhamento cuidadoso destes pacientes, com especial atenção para o aparecimento de sinais de oclusão biliar ou sépsis, pode reduzir substancialmente a morbi-mortalidade associada aos *stents*.(37)

Terapêutica neoadjuvante no carcinoma do pâncreas ressecável

Desde os anos oitenta, vários estudos avaliaram o papel da quimioterapia, radioterapia, e diversas combinações destas modalidades em contexto neoadjuvante na neoplasia do pâncreas.

Radioterapia Isolada

São raros os estudos que avaliaram a radioterapia administrada de forma isolada em contexto neoadjuvante. Um estudo retrospectivo, conduzido por Ishikawa e colaboradores, comparou a utilização de radioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia com cirurgia primária. Cinquenta e quatro pacientes com doença ressecável foram avaliados; vinte e três receberam radioterapia pré-operatória e trinta e um foram operados imediatamente após o diagnóstico. O grupo sujeito a radioterapia apresentou sobrevida semelhante ao grupo submetido apenas a cirurgia e maior taxa de metastização à distância. Este facto levou os autores a considerar a associação de quimioterapia sistémica à radioterapia isolada.(28) Além disso, estudos referidos anteriormente no campo da terapêutica adjuvante, como o GISTG 1 e o realizado pelo EORTC, providenciaram suporte para a adição de quimioterapia à radioterapia isolada.(10, 12)

Radioquimioterapia com 5-Fluorouracilo

No início dos anos noventa, vários estudos avaliaram a exequibilidade e a eficácia da radioterapia associada à quimioterapia em contexto neoadjuvante.

Um dos primeiros foi conduzido pelo *M.D. Anderson Cancer Center*. Foram avaliados vinte e oito pacientes que receberam 5-FU em infusão contínua ($300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) associado a radioterapia externa (50.4 Gy em 28 frações de 1.8 Gy) cinco dias por semana.(25) 32% dos pacientes necessitaram de hospitalização devido a toxicidade gastrointestinal atribuída ao tratamento. Devido à identificação de doença metastática no estadiamento pós-tratamento neoadjuvante ou intraoperatoriamente, apenas dezassete pacientes (61%) foram sujeitos a ressecção pancreática. Nestes, a sobrevida média foi de dezoito meses. Este estudo mostrou que, aparentemente, a RQT pré-operatória não aumenta a morbi-mortalidade associada à duodenopancreatectomia. Por outro lado, a elevada taxa de toxicidade gastrointestinal fez com que se alterassem os protocolos de radioterapia nos ensaios seguintes.(25)

Assim, um estudo prospetivo sem grupo controlo, conduzido pelo mesmo grupo, avaliou a administração de radioterapia de fracionamento acelerado (30 Gy administrados em frações de 3 Gy, cinco dias por semana), ao mesmo tempo que se administrava 5-FU (modo semelhante ao estudo

anterior). Dos trinta e cinco pacientes incluídos no estudo, 57% foram sujeitos a ressecção. A sobrevida média foi de vinte e cinco meses e apenas 9% dos doentes foram hospitalizados devido a toxicidade causada pelo tratamento.(38) Desta forma, a radioterapia de fracionamento acelerado tornou-se, em várias instituições, o método de radioterapia de eleição.(23)

Um estudo retrospectivo, também conduzido pelo *M.D. Anderson Cancer Center*, comparou a utilização de RQT com 5-FU em contexto neoadjuvante *versus* adjuvante. Dos cento e quarenta e dois pacientes com carcinoma do pâncreas estudados, noventa e um receberam tratamento neoadjuvante, enquanto vinte e cinco foram sujeitos a cirurgia seguida de terapia adjuvante. Dos noventa e um pacientes sujeitos a terapêutica neoadjuvante, 57% foram submetidos a cirurgia de ressecção. Nenhum dos pacientes que recebeu terapêutica neoadjuvante sofreu atraso na cirurgia devido a toxicidade do tratamento. No entanto, 24% dos pacientes que deveria fazer terapêutica adjuvante não a chegou a fazer devido a morbilidade cirúrgica. Nenhum paciente sujeito a tratamento neoadjuvante desenvolveu recorrência local, enquanto que 21% dos pacientes sujeitos a terapêutica adjuvante apresentaram recidiva local. Não foram registadas diferenças na sobrevida entre os doentes que completaram o protocolo neoadjuvante e nos que completaram o protocolo adjuvante.(32)

Outras combinações com 5-FU foram investigadas, nomeadamente em 1998, o *Eastern Cooperative Oncology Group* estudou a combinação de 5-FU com mitomicina C em cinquenta e três pacientes. Foi administrada mitomicina C (10mg/m² no segundo dia) e 5-FU (infusão contínua de 1000mg/m² do segundo ao quinto dia e novamente do vigésimo nono ao trigésimo segundo dia) concomitantemente com 50.4 Gy de radioterapia com fracionamento *standard*. Devido à elevada toxicidade do tratamento (51% dos doentes foram hospitalizados), progressão da doença, ou desenvolvimento de doença metastática, apenas vinte e quatro pacientes (45%) foram submetidos a cirurgia de ressecção. Estes apresentaram uma sobrevida média de 15,7 meses (em comparação com uma sobrevida média de 9,7 meses para todo o grupo).(36) Devido à elevada toxicidade, esta combinação deixou de ser utilizada.(39)

Moutardier e colaboradores estudaram retrospectivamente, em sessenta e um pacientes, a combinação de 5-FU (infusão contínua, 650mg/m² entre o primeiro e quinto dia e entre o vigésimo primeiro e vigésimo quinto dia) com cisplatina em bolus (80mg/m² no dia 2 e 22) e uma dose total de

45 Gy de radioterapia em fracionamento *standard*. Esta associação demonstrou ter toxicidade baixa. 66% dos pacientes foram sujeitos a cirurgia de ressecção, com uma sobrevida média de 26,6 meses.(40) Outro estudo, conduzido pela *French Fondation Francophone de Cancérologie Digestive* e pela *Société Française de Radiothérapie Oncologie* (FFCD-SFRO), que utilizou uma combinação semelhante com cisplatina em quarenta e um pacientes, demonstrou que, apesar da taxa de ressecabilidade ser semelhante (63%), a sobrevida média dos pacientes ressecados foi de apenas 11,7 meses. De referir que, neste estudo, a taxa de ressecção R0 foi de 80%.(41)

Radioquimioterapia com gencitabina

Com a introdução da gencitabina no tratamento do carcinoma do pâncreas, vários investigadores têm vindo a incluí-la em contexto neoadjuvante, visto ser um potencial agente radiosensibilizador(26) e de ter demonstrado a sua eficácia no contexto adjuvante. Além disso, uma meta-análise publicada em 2011 sugeriu que a RQT com gencitabina tem uma eficácia maior do que aquela com 5-FU, apesar de requerer um tratamento mais cauteloso, devido à sua maior toxicidade.(42)

Um estudo do *M.D. Anderson Cancer Center* avaliou oitenta e seis pacientes tratados com gencitabina (400mg/m²) semanal, durante sete semanas, juntamente com 30 Gy de radioterapia em fracionamento acelerado. 74% dos pacientes foram sujeitos a ressecção, os quais apresentaram uma sobrevida média de trinta e quatro meses. A taxa de ressecção R0 foi de 66%.(43)

Talamonti e colaboradores avaliaram a utilização de gencitabina segundo o seguinte esquema: três ciclos com dose total de 1000mg/m² juntamente com 36 Gy de radioterapia em frações de 2.4 Gy, administrados a partir do segundo ciclo. Os autores registaram uma taxa de ressecabilidade de 85%. A sobrevida média destes pacientes foi de vinte e seis meses e a taxa de ressecção R0 de 80%.(44)

A utilização sequencial de quimioterapia de indução isolada seguida de RQT foi também estudada em pacientes com carcinoma ressecável do pâncreas. Varadhachary e colaboradores estudaram prospectivamente, em noventa pacientes, a administração de gencitabina com cisplatina

seguida de RQT com gencitabina. A taxa de ressecabilidade foi de 58%, com taxa de margens de ressecção R0 de 55%. A sobrevida média dos pacientes ressecados foi de trinta e um meses.(45)

Existem também estudos nos quais se utilizaram regimes de quimioterapia isolada, não associada à radioterapia. A disseminação sistêmica precoce do carcinoma do pâncreas fundamenta do ponto de vista teórico a utilização imediata de quimioterapia sistêmica nestes pacientes. Assim, num estudo prospetivo recente, conduzido por Heinrich e colaboradores, vinte e oito pacientes com doença ressecável receberam pré-operatoriamente quatro ciclos de gencitabina e cisplatina. A taxa de ressecabilidade foi de 89%, com taxa de margens de ressecção R0 de 71%. A sobrevida média dos doentes ressecados foi de 19,1 meses. Este regime apresentou baixa toxicidade, com nenhum cancelamento cirúrgico por toxicidade medicamentosa.(46)

Uma meta-análise e revisão sistemática publicada em 2010 avaliou trinta e cinco estudos com vários regimes de RQT neoadjuvante em doentes com carcinoma do pâncreas ressecável. A taxa de ressecabilidade foi de 73,6%, com 82,1% de ressecções R0. A sobrevida média nos doentes ressecados foi de 23,3 meses, enquanto a sobrevida global foi de 8,4 meses.(47)

O primeiro estudo prospetivo randomizado multicêntrico que comparou cirurgia primária com terapêutica neoadjuvante seguida de cirurgia em carcinomas da cabeça do pâncreas ressecáveis foi iniciado em 2007.(48) O tratamento no grupo experimental consistiu numa combinação de gencitabina (300mg/m²) e cisplatina (30mg/m²) no primeiro, oitavo, vigésimo segundo e vigésimo nono dias da radioterapia. Esta consistiu numa dose total de 50.4 Gy com fracionamento standard. Trinta e três pacientes foram submetidos a cirurgia primária, enquanto que trinta pacientes realizaram tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia. A taxa de ressecabilidade foi de 72 e 66% e a taxa de ressecção R0 67 e 90%, respetivamente. A sobrevida global média foi de dezoito e vinte e cinco meses, no grupo sujeito a cirurgia primária e no grupo sujeito a terapêutica neoadjuvante seguida de cirurgia, respetivamente.(49)

Por fim, a *Duke University* publicou um estudo retrospectivo em 2012. Neste estudo, os autores compararam noventa e dois pacientes com doença ressecável submetidos a cirurgia primária com cento e quarenta e quatro pacientes submetidos a RQT neoadjuvante seguida de cirurgia. Os pacientes do grupo submetido a terapêutica neoadjuvante tinham tumores ligeiramente maiores

imagiológicamente antes do tratamento mas mais pequenos após ressecção, sugerindo que a terapêutica realizada provoca diminuição do tamanho do tumor. A taxa de ressecabilidade foi de 83 e 81%, no grupo submetido a cirurgia primária e no grupo submetido a terapêutica neoadjuvante, respetivamente. As sobrevidas médias (nos doentes ressecados) foram de dezassete e de vinte e sete meses, respetivamente. A sobrevida média global foi de treze meses no grupo operado primariamente e quinze meses no grupo sujeito a tratamento neoadjuvante. A taxa de ressecção R0 foi semelhante nos dois grupos (79%).(50)

Terapêutica Neoadjuvante no carcinoma do pâncreas marginalmente ressecável e localmente irressecável.

Um dos objetivos da terapêutica neoadjuvante é o de aumentar o número de pacientes passível de ressecção cirúrgica. Desta forma, vários estudos foram conduzidos nesse sentido.

Um estudo prospetivo realizado por Snady e colaboradores comparou a utilização de RQT neoadjuvante com 54 Gy em *split-course*, 5-FU, estreptozotocina e cisplatina seguida de ressecção cirúrgica (realizada em sessenta e oito doentes com doença localmente irressecável), com cirurgia primária (realizada em noventa e um pacientes com patologia em estágio menos avançado). A taxa de ressecabilidade no grupo neoadjuvante foi de 29,4%, com uma sobrevida média de 32,3 meses para os doentes ressecados, e uma sobrevida média de todo o grupo neoadjuvante de 23,6 meses. A sobrevida média global do grupo sujeito a cirurgia primária foi de catorze meses, apesar destes doentes terem sido estadiados com doença menos avançada.(51) Limitações deste estudo incluem o facto dos meios auxiliares utilizados no estadiamento terem sido variados e não uniformizados bem como a possível existência de disparidade nos conceitos de ressecável e irressecável.(6)

Dois estudos semelhantes, realizados por Massucco e Pipas e respetivos colaboradores, avaliaram pacientes com doença localmente avançada e com doença marginalmente ressecável.(52, 53) Os pacientes foram submetidos a terapêutica neoadjuvante com gencitabina e docetaxel seguido de RQT com gencitabina(53) ou apenas RQT com gencitabina(52). Estes estudos mostraram uma aparente eficácia destes regimes em aumentar a taxa de ressecabilidade, principalmente nos pacientes com doença marginalmente ressecável.(52, 53)

A revisão sistemática e meta-análise referida anteriormente(47) avaliou também cinquenta e sete estudos relacionados com terapêutica neoadjuvante em contexto de doença aparentemente irressecável. Os autores observaram uma taxa de ressecabilidade de 33,2 %, com uma sobrevida média de 20,5 meses para os doentes submetidos a ressecção. Em 79,2% das ressecções, obtiveram-se margens de ressecção R0. Verificou-se, deste modo, que a terapêutica neoadjuvante pode possibilitar cirurgia de intenção curativa em pacientes inicialmente classificados como localmente irressecáveis.(47)

Um estudo retrospectivo, publicado em setembro de 2013, realizado por Denost e colaboradores, comparou a sobrevida de trinta e nove pacientes com carcinoma do pâncreas localmente avançado sujeitos a RQT neoadjuvante seguida de duodenopancreatectomia cefálica, com setenta e dois pacientes com doença ressecável submetidos a cirurgia primária. A taxa de sobrevida aos três anos foi semelhante nos dois grupos, o que levou os autores a concluir que a terapêutica neoadjuvante no carcinoma do pâncreas localmente avançado, quando possibilita a cirurgia, fornece um prognóstico semelhante àquele verificado em pacientes, com carcinoma do pâncreas ressecável, submetidos a cirurgia primária.(54)

Por fim, uma meta-análise publicada em novembro de 2013 avaliou cento e oitenta e dois pacientes, com neoplasias marginalmente ressecáveis sujeitos a terapêutica neoadjuvante. Verificou-se uma taxa de ressecabilidade de 55,2%, com uma taxa de ressecção R0 de 83%. A sobrevida média para os pacientes ressecados foi de vinte e dois meses.(55)

Discussão

O único tratamento potencialmente curativo do carcinoma do pâncreas continua a ser a ressecção cirúrgica.(39) No entanto, a terapêutica neoadjuvante tem vindo a adquirir um papel fundamental na abordagem destes doentes.

No que diz respeito à doença ressecável, ainda não há evidência do benefício da terapêutica neoadjuvante relativamente à adjuvante. Apesar de alguns estudos demonstrarem taxas de sobrevida acima da média, grande parte dos estudos apresentam sobrevidas médias de aproximadamente vinte meses, não se mostrando portanto superiores aos estudos em que foi realizada cirurgia primária seguida de terapêutica adjuvante. A maioria destes estudos carecem no entanto de um grupo controlo, ou são de natureza retrospectiva. Daí a necessidade de estudos randomizados que abordem esta temática. A revisão sistemática e meta-análise publicada por Gillen e colaboradores em 2010(47) parece apoiar a ideia que a terapêutica neoadjuvante não traz vantagem relativamente à cirurgia primária seguida de terapêutica adjuvante no carcinoma do pâncreas ressecável. Por outro lado, a maior parte dos esquemas terapêuticos, principalmente os mais recentes, que utilizam gencitabina, apresentam bons níveis de tolerância, possibilitando taxas de ressecção elevadas. Além disso, outras vantagens anteriormente apresentadas, nomeadamente a possibilidade dos pacientes receberem um tratamento completo e a possibilidade de poupar pacientes com doença rapidamente progressiva à cirurgia não devem ser ignoradas. De salientar que o primeiro estudo randomizado multicêntrico que comparou terapêutica neoadjuvante no carcinoma do pâncreas ressecável com cirurgia primária (anteriormente abordado)(48), mostrou uma taxa de ressecção R0 e uma sobrevida média maior no grupo sujeito a terapêutica neoadjuvante. O estudo retrospectivo comparativo realizado pela *Duke University*(50) também apresentou benefício da terapêutica neoadjuvante. Desta forma, existe fundamento para continuar a estudar o papel da terapêutica neoadjuvante em futuros ensaios randomizados, procurando obter consenso relativamente ao regime terapêutico ideal, bem como ao seu benefício relativamente a outras abordagens.

Relativamente à terapêutica neoadjuvante no carcinoma do pâncreas marginalmente ressecável e localmente irressecável, grande parte dos estudos evidenciam benefícios da inclusão da terapêutica neoadjuvante no tratamento destes doentes, na medida em que tumores inicialmente

classificados como irressecáveis poderão ser sujeitos a cirurgia de intenção curativa, devido ao *downstaging* tumoral. É necessário, no entanto, uniformização da forma de estadiamento e dos critérios de classificação da doença quanto à possibilidade de cirurgia, tanto no estadiamento inicial, como no estadiamento após terapêutica neoadjuvante. Esta discrepância nos estudos, no que diz respeito à classificação da ressecabilidade tumoral e à possibilidade de cirurgia, dificulta a comparação dos resultados existentes, impossibilitando o estabelecimento de consensos. Por outro lado, as perspectivas neste campo parecem ser positivas e a investigação nesta área deve ser continuada.

Apesar de não terem sido abordadas nesta monografia, desenvolvimentos recentes na terapêutica molecular abriram novas portas no que respeita ao tratamento do carcinoma pancreático. Inibidores do factor de crescimento vascular endotelial (VEGF), nomeadamente o bevacizumab, e do receptor do factor de crescimento epitelial (EGFR), como o erlotinib, têm demonstrado eficácia na melhoria da sobrevida de pacientes com neoplasia em estado avançado, principalmente em associação com RQT.(56-58) Regimes terapêuticos baseados no FOLFIRINOX (5-FU, leucovorina, irinotecan, oxaliplatina) também demonstraram vantagem no tratamento do carcinoma metastático do pâncreas, quando comparados com agentes mais comuns, como a gencitabina.(59) Desta forma, dado a eficácia demonstrada em doença avançada, estes agentes deverão ser estudados em contexto neoadjuvante.

Em conclusão, após uniformização dos critérios de ressecabilidade, bem como do regime terapêutico ideal, novos estudos randomizados deverão ser conduzidos, de forma a criar novas evidências que permitam uma melhoria no tratamento global e na qualidade de vida dos pacientes com carcinoma do pâncreas.

Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1992;326:455-65.
3. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2009;16:1727-33.
4. Simianu VV, Zyromski NJ, Nakeeb A, Lillemoe KD. Pancreatic cancer: progress made. *Ata oncologica*. 2010;49:407-17.
5. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:600-4.
6. Lowy AM. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1600-8.
7. Hentschel E, Meryn S. [Supportive therapy of pancreatic carcinoma]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1994;106:701-3.
8. Mancuso A, Calabro F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58:231-41.
9. Oettle H, Neuhaus P. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: a critical appraisal. *Drugs*. 2007;67:2293-310.
10. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer*. 1987;59:2006-10.
11. Antoniou G, Kountourakis P, Papadimitriou K, Vassiliou V, Papamichael D. Adjuvant therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: review of the current treatment approaches and future directions. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:78-85.

12. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of surgery*. 1999;230:776-82; discussion 82-4.
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350:1200-10.
14. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297:267-77.
15. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310:1473-81.
16. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299:1019-26.
17. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304:1073-81.
18. Maeda A, Boku N, Fukutomi A, Kondo S, Kinoshita T, Nagino M, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01). *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38:227-9.

19. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1685-95.
20. Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2006;36:159-65.
21. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24:3946-52.
22. Tse RV, Dawson LA, Wei A, Moore M. Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer--a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:263-74.
23. Mornex F, Girard N, Delpero JR, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2005;15:226-34.
24. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:567-79.
25. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1992;127:1335-9.
26. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Hertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;34:867-72.
27. Hoffman JP, Cooper HS, Young NA, Pendurthi TK. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 1998;5:251-4.

28. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Iwanaga T, Matayoshi Y, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1994;129:1075-80.
29. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, Clark J, Tibbetts L, Koness RJ, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2000;135:81-7; discussion 8.
30. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2001;5:121-30.
31. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Annals of surgery*. 1993;217:144-8.
32. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15:928-37.
33. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg*. 1996;171:118-24; discussion 24-5.
34. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charmsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2001;88:325-37.
35. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg*. 2000;4:258-67; discussion 67-8.
36. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB, 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16:317-23.

37. Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, Raijman I, Lahoti S, Janjan NA, et al. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18:860-7.
38. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16:3843-50.
39. Belli C, Cereda S, Anand S, Reni M. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: a critical review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:518-24.
40. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60:437-43.
41. Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, Smith D, et al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65:1471-8.
42. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2011;99:108-13.
43. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:3496-502.
44. Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2006;13:150-8.
45. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable

adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:3487-95.

46. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:2526-31.

47. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7:e1000267.

48. Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, Golcher H, Sauer R, Hohenberger W. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multicentre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer*. 2007;7:41.

49. Brunner TB. Neoadjuvant therapy for potentially resectable pancreatic cancer: an emerging paradigm? *Curr Oncol Rep*. 2013;15:162-9.

50. Papalezova KT, Tyler DS, Blazer DG, 3rd, Clary BM, Czito BG, Hurwitz HI, et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? *J Surg Oncol*. 2012;106:111-8.

51. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer*. 2000;89:314-27.

52. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Annals of surgical oncology*. 2006;13:1201-8.

53. Pipas JM, Barth RJ, Jr., Zaki B, Tsapakos MJ, Suriawinata AA, Bettmann MA, et al. Docetaxel/Gemcitabine followed by gemcitabine and external beam radiotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2005;12:995-1004.

54. Denost Q, Laurent C, Adam JP, Capdepon M, Vendrely V, Collet D, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB (Oxford)*. 2013;15:716-23.
55. Festa V, Andriulli A, Valvano MR, Uomo G, Perri F, Andriulli N, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. *Jop*. 2013;14:618-25.
56. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, Amos C, Xiong HQ, Ho L, et al. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24:1145-51.
57. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:3617-22.
58. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:1960-6.
59. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364:1817-25.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Mestre Carlos Alberto Sousa Soares, pela sua disponibilidade, empenho e dedicação ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço também à minha família por todo o apoio ao longo de todo o meu percurso académico.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus grandes amigos que me acompanharam ao longo destes seis anos, especialmente ao Nuno Dias.

ANEXOS

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.