



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Ana Rita de Sousa Matos

Carcinoma Retal: Diagnóstico e Tratamento

março, 2012

# FMUP

Ana Rita de Sousa Matos  
Carcinoma Retal: Diagnóstico e Tratamento

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

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

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

março, 2012

**FMUP**

Eu, Ana Rita de Sousa Matos, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801178, estudante do 6º ano do Mestrado 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, 12/03/2012

Assinatura: Ana Rita de Sousa Matos

**Nome:** Ana Rita de Sousa Matos

**Endereço eletrónico:** med06178@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 934531006

**Número do Bilhete de Identidade:** 13354612

**Título da Monografia:** Carcinoma Retal: Diagnóstico e Tratamento

**Orientador:**

Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projeto:**

Cirurgia Geral

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/03/2012

Assinatura: Ana Rita de Sousa Matos

**Carcinoma Retal: Diagnóstico e Tratamento****Rectal Carcinoma: Diagnosis and Treatment****Carcinoma Retal****Rectal Carcinoma****Autores/Authors:**

Ana Rita de Sousa Matos

Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto****Morada/ Address:**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Departamento de Cirurgia Geral

Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto Portugal

Telefone/Telephone number: (+351) 22 5513633

Fax: (+351) 22 551 36 32

[med06178@med.up.pt](mailto:med06178@med.up.pt)

**Contagem de palavras:**

Resumo - 248 palavras

Abstract - 230 palavras

Texto principal - 4992 palavras

**Resumo:**

O carcinoma do reto é uma das neoplasias mais comuns no mundo desenvolvido. No entanto, o número de mortes têm vindo a diminuir. Para isso contribuiu a maior eficácia dos programas de rastreio, o diagnóstico precoce e a melhoria das modalidades de tratamento.

Os principais sintomas desta patologia são hematoquécia, tenesmo e diminuição do calibre das fezes.

O rastreio visa prevenir o desenvolvimento de carcinomas avançados, porque permite a remoção de carcinomas localizados e adenomas pré-malignos. Todas as formas de rastreio, se positivas, requerem a realização de colonoscopia. Após o diagnóstico, é importante estabelecer o estadió da doença, que se vai relacionar com o tratamento e com o prognóstico do doente.

O tratamento cirúrgico é preconizado nos carcinomas retais potencialmente curáveis. A Excisão Total do Mesorreto revolucionou o tratamento cirúrgico do carcinoma retal. O risco de recorrência relaciona-se com a positividade da margem circunferencial de ressecção e com o envolvimento dos gânglios linfáticos. O tratamento neoadjuvante comprovou uma melhoria na sobrevida dos doentes. O tratamento adjuvante, quando indicado, pretende erradicar a doença micro-metastática. A qualidade de vida do doente pode ser seriamente afetada pelas consequências desfavoráveis que advêm da cirurgia, da quimio e radioterapia. A adição dos inibidores da angiogénese à quimioterapia demonstrou benefícios no tratamento do carcinoma retal metastático. Cerca de metade dos doentes com carcinoma retal vão ser candidatos a terapia paliativa durante o decurso da sua doença. Nesta situação, a qualidade de vida do doente e o alívio sintomático passam a ser os objetivos primordiais.

**Palavras-Chave:** Carcinoma retal, diagnóstico, rastreio, estadiamento, tratamento.

**Abstract:**

Carcinoma of the rectum is one of the most common malignancies in the developed world. However, the number of deaths has decreased. To this contributed the effectiveness of screening programs, early diagnosis and improved treatment modalities.

The main symptoms of this condition are hematochezia, tenesmus and decreased caliber of stools.

Screening will prevent the development of advanced carcinoma, because it allows removal of localized carcinoma and premalignant adenomas. All forms of screening, if positive, require a colonoscopy. After the diagnosis it is important to establish the stage of disease which will relate to the treatment and the prognosis.

Surgical treatment is recommended in rectal carcinomas potentially curable. The Total Mesorectal Excision has revolutionized the surgical treatment of rectal carcinoma. The risk of recurrence is related to the positivity of circumferential resection margin involvement and lymph nodes.

Neoadjuvant treatment demonstrated to improve survival of patients. Adjuvant treatment, when indicated, is intended to eradicate micro-metastatic disease. The quality of life of patients can be seriously affected by the adverse consequences arising out of surgery, chemotherapy and radiotherapy.

The addition of inhibitors of angiogenesis to chemotherapy has proved to be beneficial in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. About half of patients with rectal carcinoma will be candidates for palliative therapy during the course of their illness. In this situation, the quality of life of patients and symptomatic relief become the primary objectives.

**Key-words:** Rectal neoplasm, diagnosis, screening, staging, therapeutics.

## **Introdução**

O carcinoma colo-retal (CCR) é o terceiro cancro mais frequente em ambos os sexos.(1,2) O carcinoma retal é uma das neoplasias mais comuns dos países ocidentais(3,4). Em 2009, foram diagnosticados 40000 novos casos de carcinoma retal nos Estados Unidos da América.(1) Esta neoplasia afeta mais frequentemente o sexo masculino (1:1.3)(2,5). Define-se como uma neoplasia maligna localizada a 12 cm da margem anal por proctoscopia rígida.(6) De todos os CCR, aproximadamente 30% são diagnosticados no reto(2) e destes, cerca de um terço localizam-se no terço distal do reto(7).

A mortalidade por CCR tem vindo a diminuir nos últimos 30 anos, em grande parte devido ao diagnóstico mais precoce através dos programas de rastreio e à melhoria das modalidades de tratamento.(1,6)

## **Carcinogénese**

A maioria dos carcinomas retais tem origem em pólipos adenomatosos.(8) Estes apresentam várias alterações moleculares que são responsáveis pela progressão de uma mucosa normal para um carcinoma invasivo, a denominada sequência adenoma-carcinoma.(8,9) Os adenomas são as lesões pré-malignas, mas apenas uma minoria (<1%) evolui para carcinoma.(8,10) A sequência de carcinogénese inclui, mas não se restringe a: mutações pontuais no proto-oncogene K-ras(6,11), hipometilação do DNA; perda de DNA (perda alélica) no local de genes supressores tumorais (APC, 18q)(8,12) e perda alélica no cromossoma 17p, associada a mutações no gene supressor tumoral p53.(8) Deste modo, o padrão proliferativo da mucosa intestinal pode envolver a mutação ativadora de um oncogene, associada à inativação de genes supressores tumorais que suprimem a carcinogénese.(8,11) Estas mutações genéticas somáticas são iniciadas por agentes carcinogénicos.(11)

Um estudo recente afirma que a carcinogénese do carcinoma retal pode ser mais complexa do que a do carcinoma do cólon, porque envolve um maior número de genes, mais vias de sinalização e afeta mais acentuadamente as vias metabólicas.(13) Este conhecimento poderá traduzir-se em armas terapêuticas futuras.

## **Metastização**

As células cancerígenas têm a capacidade de se destacar do tumor retal primário, evadir-se à apoptose e proliferar noutros tecidos. Este processo denomina-se metastização.(14,15) São várias as vias de metastização: a extensão direta (pode envolver a parede vaginal, bexiga, próstata, sacro e músculos elevadores do ânus); a via hematogénea (afetando fígado, pulmão e ovário); a via linfática e transperitoneal.(11) O fígado é o local preferencial de metastização. No entanto, metástases noutros órgãos no decurso da doença são comuns, nomeadamente nos pulmões, peritoneu e nos gânglios linfáticos intra-abdominais.(16)

No carcinoma retal, a metastização linfática ocorre principalmente através de drenagem mesentérica para gânglios peri-retais no mesoreto. Segue-se a disseminação para gânglios proximais, que acompanha os vasos retais superiores, em direção à origem da artéria mesentérica inferior. No entanto, pode ocorrer metastização distal, comprovada até 4 cm abaixo do tumor primário. O envolvimento de gânglios pélvicos pode ocorrer até 10-15% dos casos, particularmente em carcinomas localmente avançados e tumores com gânglios mesentéricos positivos. A metastização proximal vai envolver os gânglios ilíacos e para-aórticos.(17) Este padrão de metastização do carcinoma do reto vai ter implicações no seu tratamento.

Num estudo recente, três principais genes foram envolvidos na carcinogénese do carcinoma retal: YUHAIB (*upregulated*), ACTN1 (*downregulated*) e CAMK2G (*downregulated*). Os dois últimos desempenham um papel crucial na adesão celular, o que pode estar relacionado com a maior incidência de metástases no carcinoma retal, em comparação com o carcinoma do cólon.(13)

## **Diagnóstico**

### **Sintomas**

Os principais sintomas do carcinoma do reto são hematoquésia, tenesmo e diminuição do calibre das fezes.(8) A anemia é pouco frequente.(8) A ocorrência de hemorragia retal e/ou alteração dos hábitos intestinais constituem uma indicação para a realização imediata de um toque retal e de um estudo endoscópico.(8) Note-se que sempre que ocorra hemorragia retal persistente, mesmo na presença de patologia hemorroidária, tem que se excluir a presença de um tumor retal.(11)

Numa recente revisão sistemática, dos sintomas associados ao CCR, apenas a hemorragia retal e a perda de peso se relacionaram de forma significativa com CCR. Os sintomas têm um valor limitado na identificação de doentes com CCR. Desta forma, deve-se investir em programas de rastreio populacional para deteção precoce da doença.(18)

### **Rastreio**

O rastreio do carcinoma retal é realizado conjuntamente com o rastreio do cancro do cólon. Rastrear o CCR significa procurar neoplasia colo-retal em pacientes assintomáticos com risco(19) e na população em geral. O rastreio tem como objetivo prevenir o desenvolvimento de carcinomas avançados, através da deteção e remoção de carcinomas localizados ou de adenomas pré-malignos.(9,20) Existem vários métodos de rastreio disponíveis: o teste de sangue oculto nas fezes (TSOF), sigmoidoscopia, colonoscopia e colonoscopia virtual.

O TSOF é o mais estudado e utilizado, mas possivelmente o menos sensível.(9,10) Dado que a hemorragia pode ser intermitente e que há alimentos que causam falsos-positivos, é necessário colher várias amostras e seguir uma dieta estabelecida.(9,20,21) O consumo de vitamina C resulta em falsos-negativos.(20,21) Está comprovada, através de estudos randomizados prospetivos, a redução da mortalidade nas populações rastreadas versus não-rastreadas.(9,20-23) A sensibilidade do teste aumenta com o número de amostras colhidas e recomenda-se pelo menos 3 amostras.(9,21) Quando o teste é realizado apenas com uma amostra, a sensibilidade para detetar a neoplasia baixa de forma significativa. O exame deve ser repetido anualmente.(20)

O TSOF imunológico não está sujeito a interferências pelo sangue animal da dieta, só necessita de uma ou duas amostras, é mais sensível para a deteção de CCR e adenomas (à custa de uma menor especificidade)(9,20,21), sendo, no entanto, mais dispendioso.(10) Um doente que apresente o TSOF positivo, tem que efetuar um estudo endoscópico, particularmente uma colonoscopia.(9,10,19,21,23)

O teste de pesquisa do DNA fecal baseia-se na deteção de mutações do DNA das células tumorais presentes nas fezes.(10,20,21) Não depende da deteção de sangue nas fezes e apenas necessita de uma amostra.(10) A primeira versão do teste conseguiu detetar 52% dos doentes com neoplasia, mas apenas 18% dos doentes com neoplasia avançada.(20,21)

Desde então, o teste foi revisto, conseguindo uma maior sensibilidade (87% para neoplasia e 40% para neoplasia avançada).(20) Contudo, ainda não é considerado como método de rastreio recomendado.(23)

A sigmoscopia flexível permite o estudo do cólon sigmoide e do reto (até 60 cm), onde se localizam cerca de 60% dos carcinomas e adenomas.(9) Apenas exige uma preparação com um enema.(9) Se é descoberta alguma lesão suspeita é necessário realizar colonoscopia para estudo completo do cólon.(20)

A colonoscopia possibilita a localização do tumor, o reconhecimento de neoplasias síncronas e a execução de biopsias para a caracterização histopatológica da(s) lesão(ões) suspeita(s) e a sua remoção.(10,20,23-25) É o exame de rastreio de eleição no CCR.(23) Associa-se a um maior risco de complicações do que outros métodos, nomeadamente perfuração e hemorragia(9,19,20,23), requer uma preparação intestinal e restrição alimentar(10,20,23) e é operador-dependente.(19) Todas as formas de rastreio se positivas, vão requerer a realização de colonoscopia.(10) Em estudos de observacionais coorte e caso-controlo, a colonoscopia resulta numa redução da incidência de CCR de 53%-72% e de 31% de redução da mortalidade.(20)

A colonoscopia virtual é um método rápido e minimamente invasivo, para avaliar o cólon e o reto.(10,20) Não requer sedação e apresenta menor risco de perfuração em relação à colonoscopia.(20) É tão sensível como a colonoscopia para a deteção de neoplasias e grandes adenomas, mas implica a exposição a radiação, exige uma preparação intestinal e não dispensa a colonoscopia para biopsar e remover as lesões encontradas.(9,20,21) Este método de rastreio possibilita a deteção de lesões extra-cólicas o que pode levar a exames mais invasivos e dispendiosos, sem benefícios clínicos.(9,10,21)

### **Toque Retal**

Apesar da baixa sensibilidade e especificidade do toque retal, este fornece informações importantes, se corretamente realizado, tais como: o estado do esfíncter anal, se o tumor é alcançável, se este é oclusivo, se está fixo aos tecidos adjacentes ou pode mobilizar-se livremente, qual a distância da linha dentada ao bordo inferior do tumor e que proporção da circunferência retal está envolvida. Com este simples procedimento conseguimos obter o tamanho, mobilidade e localização da lesão tumoral.(7)

## Estadiamento

Após o diagnóstico é importante estabelecer a extensão da doença, quer localmente, quer à distância.(22) O estadiamento clínico permite distinguir os pacientes que, primariamente, podem ser candidatos a cirurgia, daqueles que podem necessitar de tratamento neoadjuvante(6,7,26,27), orientar a estratégia cirúrgica(7,27), se for o caso, e ainda, relacionar o grau de invasão da parede, o número de gânglios envolvidos e a presença de metástases com o prognóstico do doente.(28)

Existem vários sistemas de estadiamento, o *Tumour-node-metastasis* (TNM), definido pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC); o *Dukes* e o *Astler-Coller*. O sistema TNM é o mais utilizado.(9,12,14) T representa a profundidade de penetração do tumor na parede, N define o atingimento de gânglios linfáticos e M a presença de metástases à distância.(8,16)

O estadio I (T1-2,N0,M0) define uma lesão superficial que invade apenas a submucosa (T1) ou a muscular própria (T2), sem afetar gânglios linfáticos regionais. Os tumores que penetram através da muscular própria (T3), perfuram o peritoneu visceral (T4a) ou invadem diretamente outros órgãos ou estruturas (T4b), mas não atingem gânglios são classificados como estadio IIA (T3,N0,M0), IIB (T4a,N0,M0) e IIC (T4b, N0,M0), respetivamente.(25) O envolvimento de gânglios linfáticos regionais, sem metastização à distância define o estadio III.(8) Existem três categorias para o envolvimento dos gânglios linfáticos. Na primeira categoria, denominada N0, não há envolvimento linfático. Na segunda categoria (N1) sucede o acometimento de 1 a 3 gânglios, com as sub-categorias: N1a (um gânglio invadido); N1b (2 a 3 gânglios regionais) e N1c (depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecidos periretais sem peritoneu e sem envolver metástases ganglionares regionais). A terceira categoria (N2), indica a metastização em 4 ou mais gânglios, subdividindo-se em N2a (4 a 6 gânglios) e N2b (7 ou mais gânglios afetados). Desta forma, o estadio IIIA é composto por tumores T1 ou T2, N1/N1c, M0 ou por T1, N2a, M0; o estadio IIIB abarca tumores T3-T4a, N1/N1c, M0 ou T2-T3, N2a, M0 ou T1-T2, N2b, M0. Do estadio IIIC fazem parte os tumores T4a, N2a, M0 ou T3-T4a, N2b, M0 ou ainda os tumores T4b, N1-N2, M0. A deteção de metástases a distância define o estadio IV. M1a refere-se a metástases confinadas a um órgão (fígado, pulmão, ovário, gânglio linfático não-regional), enquanto M1b implica metástases em mais do que um órgão ou no peritoneu. O estadio IV engloba os estadios IVA (qualquer T, qualquer N, M1a) e o estadio IVB (qualquer T, qualquer N,

M1b).(8,25,29) (**Tabela 1**) O risco de disseminação ganglionar e metalização à distância aumenta à medida que a neoplasia invade estruturas adjacentes.(16)

Quanto ao envolvimento ganglionar em função do grau de penetração na parede (T) estabelece-se que há acometimento linfático em 20-25% dos tumores T2, em cerca de 40% dos tumores T3. Já os tumores T1 são um grupo heterogêneo com atingimento ganglionar entre 0 a 25%.(17)

A distribuição dos diferentes estadios na apresentação do carcinoma retal é a seguinte: 34% para o estadio I, 25% para o estadio II, 26% para o estadio III e 15% para o estadio IV.(8)

Atualmente, os meios complementares utilizados para o estadiamento do carcinoma retal são a Ecoendoscopia retal, a Ressonância Magnética (RNM) e a Tomografia Computorizada (TC).(26,28)

A Ecoendoscopia permite precisar a extensão local da doença com grande acuidade, principalmente nas lesões tumorais superficiais.(2,7,9,24,28,30) Consegue precisar o grau de invasão da parede do reto com cerca de 96% de sensibilidade, 85% de especificidade e 82% da acuidade.(28) É considerada um meio acessível, portátil, rápido, seguro, pouco dispendioso, bem tolerado, que não requer a sedação do doente, sendo necessária uma preparação com o recurso a um enema laxativo.(28,30) As principais desvantagens são a alta variabilidade interobservador, a incapacidade de completar o estudo de um carcinoma estenosante, o campo limitado passível de avaliação e não permitir a apreciação da margem de ressecção circunferencial.(2,7,9,28,31) No carcinoma retal, a identificação de gânglios invadidos é problemática, porque gânglios com <5 mm já podem conter metástases.(2) A acuidade no que toca à invasão dos gânglios locais é reduzida (70-75%)(7), muitas vezes pela dificuldade de distinção entre gânglios reativos e gânglios invadidos. Pode-se recorrer à aspiração por agulha fina que aumenta a especificidade do estadiamento ganglionar uma vez que possibilita a confirmação citológica.(2,26,28)

A extensão do envolvimento do mesoreto tem implicações na recorrência local assim como na doença metastática.(26,32) Atualmente, a RMN é recomendada como o método de eleição no estadiamento do carcinoma retal. A sensibilidade é de 97% e a especificidade de 98%. Permite visualizar a relação entre o tumor e a fáscia do mesoreto e o assoalho pélvico(7,27,31-33). Desta forma, estabelece o envolvimento da margem circunferencial de ressecção(2,6,9,30), esclarece a existência de indicação para radioterapia(9) e da invasão venosa extramural.(9,26) Nos carcinomas retais localmente

avanzados, é superior à TC na avaliação da invasão dos órgãos adjacentes, da parede pélvica e da medula óssea.(31)

A TC permite o estudo da doença metastática e do envolvimento de órgãos adjacentes.(7,26,28,30-32)

As metástases síncronas afetam geralmente o fígado e o pulmão, sendo que a incidência de metástases pulmonares é superior no carcinoma retal quando comparado com o carcinoma do cólon.(30,34) A TC

permite o estudo combinado do tórax, abdómen(34) e da pelve, de uma só vez.(35) Apresenta

sensibilidade 51-73% a especificidade até 74%.(35) No entanto, comporta a exposição a radiação,

custos elevados e a descoberta frequente de lesões pulmonares inespecíficas (20-30%), que podem

aumentar a ansiedade do doente e a realização de exames complementares.(34) A CT abdominal

provou ser fiável para o diagnóstico das metástases hepáticas, superando a ecografia.(24,34)

As *guidelines* mais recentes advogam a obtenção de pelo menos 12 gânglios linfáticos para estabelecer com maior grau de precisão o estadio da doença.(8,15,36)

Em vez de procurar o melhor método para estadiamento, estes devem ser considerados

complementares e ser usados no melhor interesse do paciente.(28)

## Tratamento

As modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do carcinoma retal abrangem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e fármacos antiangiogênicos(14).

## Cirurgia

O tratamento cirúrgico é a terapêutica de eleição dos carcinomas retais potencialmente curáveis.(1,7,15,36) Tem como objetivos a cura do doente, aumentar a esperança de vida a longo prazo, o controlo local da doença, evitar a recorrência local, preservar as funções sexual, esfinteriana e miccional quando possível e manter/melhorar a qualidade de vida dos doentes.(7)

A positividade da margem de ressecção circunferencial (MRC) é um marcador de recorrência futura.(4,30,36-39) O reconhecimento da sua importância, em vez da margem distal, permitiu uma abordagem cirúrgica mais agressiva.(40) A margem distal de 1 cm permite a remoção completa do tumor em segurança e oferece a possibilidade de preservação do esfíncter para os tumores distais do reto.(40) O conceito da margem de ressecção circunferencial é reconhecida como fator de prognóstico, principalmente se negativa (>1mm), com uma recorrência local de 16% com MRC  $\leq$ 2 mm e de 5.8% dos pacientes com MRC >2 mm.(4) O envolvimento dos gânglios também é um determinante do risco de recorrência.(4,36)

Em 1982, Heald desenvolveu uma importante técnica cirúrgica que revolucionou o tratamento do carcinoma retal: a excisão total do mesoreto (ETM).(4,15,27,41) Este procedimento requer a excisão anatómica precisa do tumor e do mesoreto (tecido adiposo que engloba o reto e contém tecido linfovascular e neural)(30) intacto em bloco. (**Figura 1**). (5,7,12,22,26,41) Esta técnica resultou na diminuição das taxas de recorrência local (3,6%) e da positividade das margens laterais.(1,41) As taxas de recorrência a 5 e 10 anos foram de 3% e 4%, respetivamente. A sobrevivência livre de doença foi de 80% e 78% a 5 e a 10 anos.(41) Até um terço dos doentes submetidos a ETM apresenta disfunção anorectal, disfunção sexual, dificuldade miccional e incontinência urinária.(40) Estes são exacerbados pela radioterapia pré-cirurgia.(40)

A técnica do “no-touch” consiste na laqueação primária dos vasos sanguíneos e dissecação dos gânglios linfáticos antes da manipulação do tumor.(15,42) Deste modo, limita a disseminação vascular

e linfática de células tumorais durante o ato cirúrgico.(15) A melhoria da sobrevivência dos doentes carece ainda de ser provada.(42)

A Ressecção Anterior (RA) baixa é tecnicamente possível numa maior percentagem de doentes com tumores baixos do reto.(40) Nestes tumores, sobretudo nos doentes que fizeram RT e QT neoadjuvante, associa-se à RA uma ileostomia temporária que em alguns centros é encerrada no mesmo internamento mas, na maioria dos centros, é encerrada ao fim de 3 meses. A frequência, urgência e incontinência são os principais problemas e refletem a perda da competência do reservatório retal.(40)

A Excisão Abdominoperineal (EAP) foi popularizada por Ernest Miles em 1908 (27,41). Envolve a ressecção em bloco do retosigmóide, reto, anus, mesentério envolvente, mesoreto e tecido mole adjacente.(6) Impõe um estoma permanente(6,7) e está associada a uma incidência significativa de morbidade perineal, mas evita o risco de um resultado funcional desfavorável após RA.(40) A melhoria da técnica cirúrgica e a quimiorradioterapia neoadjuvante permitiu reduzir a taxa de realização deste ato cirúrgico.(7)

A cirurgia transanal e endoscópica são atrativas em doentes selecionados proporcionando um resultado oncológico favorável e evitando a morbidade e sequelas funcionais da ETM aberta (40), EAP ou RA.(17,26) Os melhores candidatos à excisão anal são tumores móveis, T1 ou T2 e N0, <10 cm da margem anal, envolvendo <40% da circunferência do lúmen, bem diferenciados histologicamente e sem invasão linfovascular.(26) Os tumores T1N0 podem ser tratados com a excisão transanal ou Radioterapia Endocavitária.(43) A probabilidade de cura é 80% e 90%, respetivamente. Estas abordagens, contudo, não permitem amostragem ganglionar. A Radioterapia Endocavitária é um procedimento passível de ser realizado em regime ambulatorio, adequado a idosos e doentes com comorbilidades, embora careça da elaboração de protocolos em Portugal.(43)

A microcirurgia transanal endoscópica (MCTE) é uma opção razoável (recorrência local <5%) nos doentes selecionados(7) com características patológicas favoráveis (pT1, bem ou moderadamente diferenciado, <3 cm diâmetro, sem invasão linfovascular).(26,40)

O desconhecimento do estadio ganglionar é a principal desvantagem destes procedimentos locais.(6)

A ressecção interesfíntérica representa a forma mais extrema de preservação do esfíncter, em que parte ou a totalidade do esfíncter interno é ressecado.(40) Pode ser aplicada a tumores a 2 cm do

complexo esfíncterico na medida em que se reconhece que a disseminação intramural distal além de 1 cm é rara.(40) Está associada a défice das pressões do canal anal em repouso. No entanto, 75% dos doentes atingem continência satisfatória a longo prazo.(40) Os reservatórios (bolsa-J ou coloplastia) permitem preservar precocemente a função(7) pois promovem um neoreto funcionalmente comparável ao que foi ressecado. É tecnicamente possível realizar bolsa-J em 95% dos doentes.(40) Os seus benefícios parecem estar mais relacionados com a interrupção da motilidade propulsiva normal, do que com o aumento da capacidade que oferecem.(40)

A cirurgia laparoscópica é praticável e segura para os doentes com carcinoma retal.(7,44-46)

Apresenta benefícios, assegurando equivalência oncológica e sem aumentar a mortalidade ou a morbidade, nomeadamente: menor perda de sangue intraoperatória, menor dor pós-operatória, recuperação mais precoce do trânsito intestinal, redução do tempo de internamento, efeitos favoráveis no estado imunológico, melhor resultado estético e recuperação mais precoce das atividades do doente.(7,15,37,44,45) Outra vantagem da cirurgia laparoscópica é a capacidade de identificação de estruturas anatómicas com maior detalhe devido à amplificação,(37,44) permitindo a preservação de plexos nervosos.(45) Os resultados a curto e a longo prazo são aceitáveis e com segurança a longo prazo, quando realizados por cirurgiões experientes.(15,37,40,44,45) A sobrevida não é comprometida pela abordagem laparoscópica.(15)

Os instrumentos laparoscópicos são passíveis de controlo robótico.(37,45) A cirurgia robótica demonstra ser eficaz, permite melhorar os resultados a curto-prazo e apresenta uma alta taxa de margens de ressecção circunferencial negativas, com a consequente redução da recorrência loco-regional.(46)

A complicação mais importante após cirurgias do carcinoma retal é a deiscência anastomótica sintomática(44), que ocorre 10-15% dos procedimentos abertos e laparoscópicos.(17)

Nos pacientes com metástases síncronas, há evidência de que a ressecção de metástases hepáticas se associa a vantagem na sobrevida (29,6 vs 10,2 meses para metástases não ressecáveis).(47) Há várias modalidades de tratamento disponíveis. No procedimento clássico, aborda-se primeiro o tumor primário, realiza-se um intervalo de quimioterapia e, finalmente, procede-se à ressecção das metástases hepáticas (caso estas se mantenham operáveis no intervalo entre cirurgias).(48) Mais

recentemente, surgiu a ressecção síncrona do tumor primário e das metástases hepáticas ressecáveis, se a ressecção hepática for exequível no mesmo tempo cirúrgico. É uma abordagem segura e apresenta resultados comparáveis ou melhores em relação à ressecção por estadios e não está associada a maior morbidade ou mortalidade.(48) Em alternativa, e nos tumores não oclusivos e não hemorrágicos, existe a ressecção inversa (ou “*liver-first*”), em que as metástases são abordadas em primeiro tempo. A quimioterapia pode preceder a metastasectomia e, posteriormente, resseca-se o tumor primário.(48) Para evitar que o tumor primário se torne obstrutivo pode proceder-se à colocação de uma prótese ou à confecção de um estoma. Nos casos de tumores oclusivos/hemorrágicos ou de grandes ressecções hepáticas, opta-se por tratar o tumor primário, segue-se a quimioterapia e posteriormente a ressecção hepática.

No caso de mau estado geral para cirurgia ou na presença de metástases extra-hepáticas irressecáveis opta-se pelo tratamento paliativo.(47)

### **Tratamento Neoadjuvante**

O padrão de recorrência no carcinoma retal tende a ser local e à distância, ao contrário do carcinoma do cólon, em que é primordialmente à distância.(6,36) Isto porque o reto médio e inferior não possuem serosa. Assim sendo, a Radioterapia desempenha um papel central no tratamento do carcinoma retal. A Radioterapia é utilizada num número substancial de doentes dependendo da localização e extensão do tumor.(43) No entanto, prejudica significativamente a função anorectal e sexual e apresenta toxicidade aguda e a longo prazo.(1)

Um quinto a um quarto dos doentes vão obter uma resposta patológica completa após quimiorradioterapia neoadjuvante.(40) A radioterapia neoadjuvante tornou-se o procedimento de eleição no tratamento do carcinoma retal.(1,7,15) Diminui as taxas de recorrência local em 50%-60%, quando comparada com a cirurgia como único tratamento.(15,49) Vários estudos demonstram que a radioterapia neoadjuvante causa menor toxicidade que a adjuvante(7) , e especialmente a radioterapia neoadjuvante de curta duração resulta em menor toxicidade do que a de longa duração.(1) Ainda não existe evidência da superioridade da radioterapia de curta duração em relação à de longa duração.(1) A

radioterapia neoadjuvante mostrou resultados superiores em termos de controlo local e da aderência do doente comparativamente à radioterapia adjuvante.(1)

A radioterapia é combinada com a quimioterapia nos pacientes com carcinoma do reto localmente avançado (T3-T4 e N+) e tumores retais muito baixos.(5,15,49) O 5-FU é utilizado como rádio-sensibilizante(5,8) e administrado conjuntamente com a leucovorina (ácido folínico) apresenta maior eficácia.(50) A infusão contínua de 5-FU resulta numa sobrevida livre de doença local ou à distância superior à obtida com 5-FU em bólus.(4,5,50) Isto verifica-se, possivelmente, porque beneficia quer o tempo de exposição ao tumor quer o atingimento da dose máxima tolerada, uma vez que o fármaco tem curta semivida.(4) O tratamento com infusão contínua modifica o tipo de toxicidade (de neutropenia para eritrodisestesia palmar-plantar).(4) A síndrome mão-pé e a mucosite são manifestações da toxicidade deste fármaco.(4) O tratamento antes da cirurgia demonstrou menor toxicidade e melhor controlo local do que após a cirurgia.(15,39)

Os benefícios da radioquimioterapia neoadjuvante incluem a adesão do doente, a resposta patológica do tumor que permita a ressecção cirúrgica completa, o decréscimo do risco de recidiva loco-regional e a diminuição do estadio prévio do tumor.(1,4,5,26,36,49) Esta correlaciona-se com a melhoria da sobrevida e com a possibilidade de procedimentos que permitem a conservação do esfíncter(7,26), com bons resultados oncológicos.(1,5,36)

A radioquimioterapia neoadjuvante comprovou uma melhoria na sobrevida dos doentes.(4,26,39)

A Capecitabina é um fármaco oral utilizado na quimioterapia, é convertida em 5-FU pela enzima timidina fosforílase presente em maior concentração nas células tumorais.(4,15,36) Deste modo, é menos tóxica, atinge concentrações estacionárias, não requerendo acesso venoso, e assim, reduzindo a probabilidade de infeção.(4,15,36) Vários estudos demonstraram que a capecitabina oral pode ser equivalente ao 5-FU em infusão contínua.(5)

Apesar destes novos desenvolvimentos o 5-FU e a leucovorina combinados com a radioterapia continuam a ser o tratamento neo-adjuvante de eleição nos carcinomas do reto localmente avançados, em muitos países.(1,15,51)

### **Tratamento Adjuvante**

O objetivo do tratamento adjuvante no carcinoma retal erradicar a doença micro-metastática.(5) Os pacientes que evidenciam envolvimento ganglionar no estadiamento pré-operatório ou após estudo histológico da peça ressecada(17) devem ser considerados para tratamento adjuvante (pós-operatório) com 5-FU.(5) A duração do tratamento deve ser de 6 meses e incluir um período de sobreposição de rádio e quimioterapia.(5) Os doentes que responderam à radioquimioterapia neoadjuvante são os que mais beneficiam da quimioterapia adjuvante.(17)

### **Qualidade de Vida**

A qualidade de vida do doente pode ser seriamente afetada pelas consequências desfavoráveis que advêm da abordagem cirúrgica(52), da quimio e radioterapia, bem como da deiscência anastomótica, proctite radica, diarreia e alterações dos hábitos intestinais.(36)

A preservação do esfíncter é um marcador da qualidade cirúrgica(40), mas nem sempre se obtêm os resultados esperados para cada caso.(52)

A radioterapia associa-se a um aumento da incontinência e da frequência fecais quando comparada com a cirurgia isolada.(40) O resultado funcional é pior na radioterapia pós-cirurgia quando comparada com a pré-cirurgia.(40)

Deste modo, é importante adotar estratégias de tratamento mais individualizadas, dentro daquele que é o conhecimento obtido nos grandes ensaios randomizados.(39)

### **Inibidores da Angiogénese**

Uma recente estratégia para controlar a proliferação cancerígena consiste na inibição da neoangiogénese.(16) Os agentes antiangiogénicos atuam em tumores muito ou pouco vascularizados. Aliás, quanto menos vascularizado o tumor, mais suscetível é a esta terapia.(14)

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é uma proteína solúvel que estimula a formação de vasos sanguíneos e desempenha um papel fundamental na angiogénese fisiológica e patológica.(16,53) O Bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado antiangiogénico(2,16,50) que, ligando-se ao VEGF, vai impedir a interação deste com o seu recetor.(5,14,15,26,50) Os seus

efeitos secundários englobam hipertensão, perfuração gastrointestinal, atraso na cicatrização, tromboembolismo(2,14), proteinúria e hemorragia severa.(16) A adição de Bevacizumab à quimioterapia mostrou benefícios no tratamento do carcinoma retal metastático.(36)

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma glicoproteína transmembranar. Esta interage com vias de sinalização que afetam o crescimento celular, a proliferação e a morte celular programada.(14,16) Este recetor é expresso em 70-80% dos CCR. Todavia, a expressão deste recetor, evidenciada por imunohistoquímica, não se associou a um benefício na resposta a esta terapia.(50) Os anticorpos monoclonais anti-EGFR eficazes no CCR são o Cetuximab e Panitumumab.(5,16) Estes anticorpos ligam-se com grande afinidade ao domínio extracelular do EGFR humano, presente quer nas células tumorais, quer nas células normais.(14,26,50) Atuam por competitividade pois inibem a interação do recetor com o fator de crescimento epidérmico (EGF).(14) As reações adversas mais graves são: toxicidade dermatológica, doença intersticial pulmonar, febre, sépsis, insuficiência renal, embolia pulmonar, desidratação e diarreia.(14) Pode ocorrer um exantema acneiforme que se correlaciona positivamente com a eficácia e a sobrevida.(14)

A ativação do EGFR desencadeia uma cascata de sinalização que envolve o *KRAS*.(50)

Este encontra-se mutado em 30-50% dos CCR.(50) Quando a mutação envolve os codões 12 e 13 a via de sinalização encontra-se constitutivamente ativa. Consequentemente, não depende da ativação do EGFR.(50) Os doentes com mutação *KRAS* não têm benefício na inibição do sinal a esse nível.(50) Apenas os doentes com *KRAS wild-type* evidenciam resposta com a utilização de Cetuximab.(6,50)

### **Abordagem Paliativa**

O objetivo do tratamento paliativo é aliviar os sintomas do doente. Os doentes submetidos a tratamento paliativo têm uma curta sobrevida (mediana 6 a 9 meses), principalmente os que apresentam obstrução, dor, hemorragia e perfuração.(50)

Aproximadamente metade dos doentes com carcinoma retal vão ser candidatos a terapia paliativa durante o decurso da sua doença, quer por doença localmente avançada ou metastática na altura do diagnóstico (20% dos doentes com carcinoma retal apresentam-se no estadio IV), quer por desenvolvimento posterior de metástases.(3,50) Quando se considera que já não há hipótese de um procedimento curativo, a qualidade de vida do doente e o alívio sintomático passam a ser os objetivos primordiais.

As estratégias a utilizar devem ser individualizadas e advir do aconselhamento de uma equipa multidisciplinar.(54) No caso dos doentes assintomáticos preconiza-se tratamento quimioterápico.(34,47,50) A Oxaliplatina potencia a atividade citotóxica do 5-FU, desta forma, o tratamento de escolha na doença metastática inclui o ácido folínico, fluorouracilo e oxiplatina (FOLFOX).(6,50,51)

A radioquimioterapia paliativa prolonga o tempo de progressão da doença, melhora a sobrevida assim como a qualidade de vida.(47)

Os procedimentos que visam o alívio sintomático e a melhoria da qualidade de vida e conforto incluem: ressecção, estoma, stent endoscópico, coagulação com árgon plasma ou fotocoagulação a laser.(7,50) Os stents metálicos expansíveis mantêm-se eficazes por mais de um ano, geralmente subsistindo até à morte. (24) A escolha do tratamento vai depender dos sintomas que o doente apresenta, da sua idade, comorbilidades e extensão da doença.(3,50)

Os doentes aos quais não é possível instituir qualquer uma destas formas de tratamento paliativo são candidatos a tratamento de suporte.

## Conclusão

Apesar de ser uma das neoplasias mais comuns no mundo ocidental, as mortes por carcinoma do reto têm vindo a diminuir. Para isso contribuiu a maior eficácia dos programas de rastreio, o diagnóstico precoce e a melhoria das modalidades de tratamento.

A carcinogénese e a metastização do carcinoma do reto possuem características próprias. O conhecimento destas vias poderá traduzir-se em futuros alvos terapêuticos. O rastreio vai prevenir o desenvolvimento de carcinomas avançados, porque permite a remoção de carcinomas localizados e adenomas pré-malignos. Por esse motivo, deve-se investir em programas de rastreio populacional para deteção precoce da doença. Na prática clínica, o rastreio do cancro do reto é feito em simultâneo com o do cancro do cólon. Dos vários métodos utilizados, o TSOE provou redução da mortalidade das populações rastreadas versus não rastreadas. Todas as formas de rastreio se positivas, requererem a realização de colonoscopia. Após o diagnóstico, é importante estabelecer o estadió clínico da doença que se vai relacionar com o tratamento e com o prognóstico do doente. O sistema de estadiamento TNM é o mais utilizado.

O tratamento cirúrgico é preconizado nos carcinomas retais potencialmente curáveis. A ETM revolucionou o tratamento cirúrgico do carcinoma retal. O risco de recorrência relaciona-se com a positividade da margem circunferencial de ressecção e com o envolvimento dos gânglios linfáticos. O tratamento neoadjuvante comprovou uma melhoria na sobrevida dos doentes. O tratamento adjuvante, quando indicado, pretende erradicar a doença micro-metastática. A qualidade de vida do doente pode ser seriamente afetada pelas consequências desfavoráveis que advêm da cirurgia, da quimio e radioterapia. A adição dos inibidores da angiogénese à quimioterapia mostrou benefícios no tratamento do carcinoma retal metastático. Cerca de metade dos doentes com carcinoma retal vão ser candidatos a terapia paliativa durante o decurso da sua doença. Nesta situação, a qualidade de vida do doente e o alívio sintomático passam a ser os objetivos primordiais.

## Referências

1. Poppek S, Tsikitis VL. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? *World journal of gastroenterology* : WJG. 2011;17(7):848-54.
2. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapić Z, Leer JW, Pählman L, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2008;87(3):449-74.
3. Pasetto LM, Rossi E, Paris MK, Lonardi S, Monfardini S. Common management of primary rectal carcinoma in patients with stage IV disease at the diagnosis. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):4999-5004. Abstract.
4. Pasetto LM, Pucciarelli S, Agostini M, Rossi E, Monfardini S. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2004;52(1):61-71.
5. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(28):3799-805.
6. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. Rectal Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(8):838-81.
7. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2008;14(21):3281-9.
8. Mayer RJ. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> edition. Volume 1. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011. p. 768-74.
9. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2010;375(9719):1030-47.
10. Mahon SM. Prevention and screening of gastrointestinal cancers. *Seminars in oncology nursing*. 2009;25(1):15-31.
11. Chang GJ. Large Intestine. In: Doherty GM, editor. *Current Diagnosis & Treatment: Surgery*. 13<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Lange; 2010. p. 647-97

12. Maughan NJ, Quirke P. Modern management of colorectal cancer - a pathologist's view. *Scandinavian journal of surgery : SJS*. 2003;92(1):11-9.
13. Li JN, Zhao L, Wu J, Wu B, Yang H, Zhang HH, et al. Differences in gene expression profiles and carcinogenesis pathways between colon and rectal cancer. *Journal of Digestive Diseases*. 2012;13(1):24-32.
14. Schwartz RN, Blanke CD, Pesko LJ. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancer: what managed care needs to know. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2004;10(5 Suppl B):S2-13; quiz S4-7.
15. van der Voort van Zijp J, Hoekstra HJ, Basson MD. Evolving management of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(25):3956-67.
16. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1296-310.
17. Colombo PE, Patani N, Bibeau F, Assenat E, Bertrand MM, Senesse P, et al. Clinical impact of lymph node status in rectal cancer. *Surgical Oncology*. 2011;20(4):e227-e33.
18. Adelstein B, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: A systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2011;11:65.
19. Rex DK. Colorectal cancer screening. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy Clinical Update*. 2007;14(4):1-4.
20. Lieberman D. Progress and Challenges in Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2115-26.
21. Lieberman D. Screening for colorectal cancer in average-risk populations. *The American journal of medicine*. 2006;119(9):728-35.
22. Leslie A, Steele RJC. Management of colorectal cancer. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(922):473-8.
23. Davila RE, Rajan E, Baron TH. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline: Colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006;63(4):546-57.
24. Lewis R, Flynn A, Dean ME, Melville A, Eastwood A, Booth A. Management of colorectal cancers. *Quality and Safety in Health Care*. 2004;13(5):400-4.

25. Pinto GCPR. Carcinoma colo-retal: diagnóstico e tratamento. Tese de mestrado integrado em Medicina da Universidade do Porto; 2010.
26. Hosein PJ, Rocha-Lima CM. Role of Combined-Modality Therapy in the Management of Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Canc.* 2008;7(6):369-75.
27. How P, Shihab O, Tekkis P, Brown G, Quirke P, Heald R, et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surgical Oncology.* 2011;20(4):e149-e55.
28. Cârțână ET, Pârvu D, Săftoiu A. Endoscopic Ultrasound: Current role and future perspectives in managing rectal cancer patients. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2011;20(4):407-13.
29. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging, 7th Edition. Staging Posters provided by the American Cancer Society; 2009.
30. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the Colon and Rectum.* 2005;48(3):411-23.
31. Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Gourtsoyiannis N. Preoperative imaging staging of rectal cancer. *Dig Dis.* 2007;25(1):20-32.
32. Augestad KM, Lindsetmo RO, Stulberg J, Reynolds H, Senagore A, Champagne B, et al. International preoperative rectal cancer management: staging, neoadjuvant treatment, and impact of multidisciplinary teams. *World journal of surgery.* 2010;34(11):2689-700.
33. Jhaveri KS, Sadaf A. Role of MRI for staging of rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(4):469-81. Abstract.
34. Grossmann I, Avenarius JKA, Mastboom WJB, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Annals of Surgical Oncology.* 2010;17(8):2045-50.
35. McIntosh J, Sylvester PA, Virjee J, Callaway M, Thomas MG. Pulmonary staging in colorectal cancer - is computerised tomography the answer? *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2005;87(5):331-3. Epub 2005/09/24.

36. Joseph M, Benson AA. Current issues in rectal cancer chemotherapy. *Cancer Journal*. 2007;13(3):198-203.
37. Champagne BJ, Makhija R. Minimally invasive surgery for rectal cancer: are we there yet? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(7):862-6.
38. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):303-12. Abstract.
39. Valentini V, Lambin P, Myerson RJ. Is it time for tailored treatment of rectal cancer? From prescribing by consensus to prescribing by numbers. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;102(1):1-3.
40. Mulsow J, Winter DC. Sphincter preservation for distal rectal cancer - a goal worth achieving at all costs? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(7):855-61.
41. Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Rectal cancer surgery: A brief history. *Surgical Oncology*. 2011;20(4):223-30.
42. Atkin G, Chopada A, Mitchell I. Colorectal cancer metastasis: in the surgeon's hands? *International seminars in surgical oncology : ISSO*. 2005;2(1):5.
43. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Snead FE, George TJ, Marsh RD, Mendenhall CM, et al. Radiotherapy in the Treatment of Resectable Rectal Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol-Cancer Clin Trials*. 2009;32(6):629-38. Abstract.
44. Koulas SG, Pappas-Gogos G, Spirou S, Roustanis E, Tsimogiannis KE, Tsirves G, et al. Evaluations of laparoscopic proctocolectomy versus traditional technique in patients with rectal cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2009;13(4):564-73.
45. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: Long-term outcomes. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2004;18(2):281-9.
46. Patrìti A, Ceccarelli G, Bartoli A, Casciola L. Perspective of robotic rectal surgery. *Minerva Chir*. 2010;65(2):153-9. Abstract.
47. Pasetto LM, Friso ML, Pucciarelli S, Basso U, Toppan P, Ruge M, et al. Primary rectal carcinoma in patients with stage IV resectable disease at diagnosis. *Anticancer Res*. 2007;27(2):1079-85.

48. Barreira RFM, Barbosa LER. Tratamento do cancro colo-retal avançado com metastização hepática síncrona. Tese de mestrado integrado em Medicina da Universidade do Porto; 2011.
49. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1114-23.
50. Ronnekleiv-Kelly SM, Kennedy GD. Management of stage IV rectal cancer: palliative options. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(7):835-47.
51. Grupo Oncológico Colo-Retal. Protocolo de diagnóstico e tratamento em oncologia. Hospital de São João; 2009. (disponível na intranet do HSJ).
52. Maslyankov S, Yaramov N. Quality of life aspects in patients operated for low rectal cancer. *J Buon*. 2010;15(2):221-5. Abstract.
53. Willett CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nature Medicine*. 2004;10(2):145-7.
54. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2011;13(12):1361-9.

**Tabela 1:** Estadiamento do carcinoma colo-retal (sistema TNM\*)

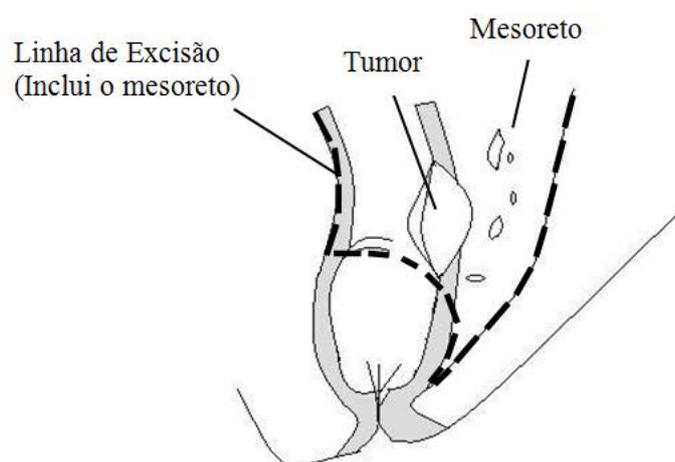
<b>Estadio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1a
<b>IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1b

\* *Tumour-node-metastasis*

(Adaptado de: American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging, 7th Edition.

Staging Posters provided by the American Cancer Society; 2009.)

**Figura 1:** Excisão total do mesoreto - descrita por Heald, em 1982.\*



\* A linha tracejada representa os planos de dissecação.

(Adaptado de: Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Retal cancer surgery: A brief history. Surgical Oncology. 2011;20(4):223-30.)

Anexo  
Regras da  
Revista

# Instruções aos Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

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

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

### Publicações breves

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

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

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

### Artigos de revisão

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

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

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

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

### Comentários

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

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

Os comentários não devem apresentar resumos.

### Casos clínicos

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

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

### Séries de casos

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

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

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

### Cartas ao editor

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

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

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

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

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

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

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

#### Unidades de medida

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

#### Abreviaturas

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

#### Nomes de medicamentos

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

#### Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

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

#### Autoria

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

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

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

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

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

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

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

#### Agradecimentos

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

#### Resumos

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

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

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

#### Palavras-chave

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

#### Introdução

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

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

#### Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

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

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

#### Análise dos dados

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

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

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

#### Considerações éticas e consentimento informado

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

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

#### Resultados

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

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

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

#### Apresentação de dados numéricos

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

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

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

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

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

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

#### Tabelas e figuras

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

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

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

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

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

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

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

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

As figuras devem incluir legendas.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Discussão

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

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

#### Referências

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

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

##### 1. Artigo

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

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

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

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

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

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

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

##### 5. Livro

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

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

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

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

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

##### 8. Capítulo de Livro

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

##### 9. Artigo em Formato Electrónico

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

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

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

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

#### Anexos

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

#### Conflitos de interesse

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

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

#### Autorizações

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

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

#### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

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

**Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

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

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

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

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

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

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

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

**CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

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

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

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

**MANUSCRITOS ACEITES**

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

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

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

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