

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2018/2019

João Daniel de Sousa Pereira Freitas
Erradicação de *Helicobacter pylori* para
prevenção de cancro gástrico
Helicobacter pylori eradication for gastric
cancer prevention

março, 2019

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João Daniel de Sousa Pereira Freitas
Erradicação de *Helicobacter pylori* para prevenção de
cancro gástrico
Helicobacter pylori eradication for gastric cancer
prevention

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Patologia e Oncologia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Dra. Maria do Céu Fontes Herdeiro Figueiredo**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa**

março, 2019

FMUP

Eu, João Daniel Sousa Pereira Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 201303326, 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, 29/3/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

João Daniel Freitas

NOME

João Daniel Sousa Pereira Freitas

NÚMERO DE ESTUDANTE

201303326

E-MAIL

dammyspf@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Patologia e Oncologia

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

Helicobacter pylori eradication for gastric cancer prevention

ORIENTADOR

PROF. DRA.
Marta do Céu Fontes Herdeiro Figueiredo

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 29 / 3 / 2019

Assinatura conforme cartão de identificação: João Daniel Freitas

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me acompanharam e apoiaram durante todo o meu percurso académico.

***Helicobacter pylori* eradication for gastric cancer prevention**

Erradicação de *Helicobacter pylori* para prevenção de cancro gástrico

João Freitas

Department of Pathology, Unit of Pathology and Oncology, Faculty of Medicine,
University of Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto, Portugal

E-mail: dannyspf@gmail.com

Running Title: *H. pylori* eradication and cancer prevention

Título: Erradicação de *Helicobacter pylori* para prevenção de cancro gástrico

Resumo

O cancro gástrico é uma doença com elevada incidência, associada morbilidade e mortalidade elevadas em todo o mundo. Atualmente, existem apenas medidas preventivas secundárias de cancro gástrico, baseadas essencialmente em endoscopia, implementadas em poucas regiões do mundo com elevado risco de cancro. São vários os fatores que podem influenciar o desenvolvimento de cancro gástrico, mas *Helicobacter pylori*, uma bactéria que coloniza a mucosa gástrica, é o fator mais importante. Uma vez que este agente é uma causa de cancro gástrico e porque a infeção ocorre em cerca de metade da população mundial, foi sugerido que a erradicação de *H. pylori* pudesse representar um meio eficaz de prevenção primária, numa escala global. Nesta revisão são discutidas a prevenção de cancro gástrico e as possíveis consequências da implementação de uma erradicação em massa da infeção por *H. pylori*. Além dos benefícios potenciais da erradicação de *H. pylori*, efeitos desfavoráveis, incluindo o surgimento de outras doenças e resistência aos antibióticos, decorrentes da erradicação numa escala global, são também revistos. Múltiplos fatores devem ser considerados e estudos adicionais mais aprofundados são necessários, de forma a obter a melhor evidência possível para avaliar o custo-efetividade desta medida, antes de a implementar em larga escala com a finalidade de reduzir a mortalidade/morbilidade associadas ao cancro gástrico.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Cancro gástrico; Prevenção; Erradicação em massa.

Title: *Helicobacter pylori* eradication for gastric cancer prevention

Abstract

Gastric cancer is a highly incident disease with remarkable morbidity and mortality worldwide. Currently, only secondary preventive measures to reduce the burden of gastric cancer exist, based essentially on endoscopy in a few areas of the globe with high disease risk. Several factors may affect the development of gastric cancer, but *Helicobacter pylori*, a bacterium that colonizes the gastric mucosa, represents the most important factor. Since this agent is a cause of gastric cancer, and because it infects half of the world population, it has been suggested that eradication of *H. pylori* in a population perspective could represent an effective means of primary prevention worldwide.

Here, gastric cancer prevention and the possible consequences of the implementation of mass eradication of *H. pylori* are discussed. In addition to potential benefits of *H. pylori* eradication, harms, including the emergence of other diseases and of antimicrobial resistance, arising from eradication on a global scale are also reviewed.

Multiple factors need to be considered, and further research efforts are necessary in order to obtain the best possible evidence to evaluate the cost-effectiveness of this practice before implementing such large strategy to reduce gastric cancer burden.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Prevention; Mass eradication.

***Helicobacter pylori* infection**

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a curved, flagellated, urease-positive and gram-negative bacterium. (1) It's one of the most common chronic microbial infections in the world – it is estimated that over half of the population is infected. (2) In developing countries *H. pylori* infection is even more common – in some of them, over 80% of the population is infected. (2) In developed countries, the prevalence of the infection is much lower than in developing countries, occurring in less than 30% of the individuals (2) Hygiene and sanitation play a crucial role in the prevalence of this infection, and so, the improvement of sanitation and of the standards of living in developing countries (and in general) is associated with lower prevalence. (3) *H. pylori* infection is acquired during childhood. (1, 4) Without any treatment, the infection is typically lifelong, it doesn't vanish. (1) The exact mode of transmission of the infection is not well known, but it occurs via "person-to-person" transmission, especially between members of the same family. (1, 4)

H. pylori colonizes the gastric mucosa. There are multiple factors that allow the bacteria to colonize such harsh environment. Urease is an enzyme produced by *H. pylori*, which by converting urea into CO₂ and ammonia, will neutralize the acid produced by the stomach (1, 5). Motility conferred by the flagella also allows movement of this bacterium to more neutral pH areas of the gastric mucosa (1, 6). *H. pylori* can also bind strongly to the epithelial cells of the mucosa by various adhesins. (1) Conditions are, then, created for the survival of the pathogen. (1)

There are many different strains of *H. pylori*, as this species shows a remarkably high level of genetic diversity. (7) This variability may also explain differences in the pathogenicity of strains. For example, *H. pylori* strains that carry the CagA virulence factor and those that express particular forms of the VacA toxin are considered as the most aggressive. These strains are able to interact with the host cells, increasing the inflammatory response, causing mucosal ulceration, altering the polarity of the gastric epithelium, and modulating the immune response. (8-11)

All patients infected with *H. pylori* have chronic gastritis, characterized by infiltration of mononuclear and neutrophilic cells in the gastric mucosa. Although most patients infected with *H. pylori* will remain asymptomatic during their lifetime, in the background of chronic gastritis, a proportion of patients may develop peptic ulcer disease, gastric cancer, or even gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. The risk of developing these diseases depend on bacterial virulence factors, environment (diet, smoking, alcohol, proton-pump inhibitors (PPIs), and non-steroid anti-inflammatory drugs), and host susceptibility factors (immune response), as well as the severity and extension of associated gastritis. (1, 12-16)

Treatment of *H. pylori* infection

As mentioned above, if not treated, *H. pylori* infection is not efficiently eliminated by the human host, thus becoming a chronic, lifelong infection.

The therapy used for eradication of *H. pylori* infection is generally composed by 2 antibiotics, being, frequently, one of them clarithromycin, associated with a proton pump inhibitor (PPI) – the triple therapy. In some regions, bismuth is, often, associated with the previous therapy, forming the quadruple therapy. (17)

The triple clarithromycin-based therapy has been questioned, due to increasing antibiotic resistances throughout the world – an important topic discussed below in greater detail. It was recommended to be replaced by other therapies in certain geographical areas of the world, where the resistance of clarithromycin is high. (18) Ideally, on an individual-based therapy, the best strategy to promote eradication of *H. pylori* would be a personalized therapy, based on antibiotic susceptibility testing. Nevertheless, this method is quite expensive, time consuming (weeks) and not-doable. (18) In this line of thought, a population-based therapy, that concerns the prevalence of resistance of antibiotics by *H. pylori* worldwide, may be promising. (19) This prevalence varies widely from country to country. (18) Essentially, the recommended eradication therapy is based on clarithromycin resistance of a specific region. If this resistance is low (below 15%),

clarithromycin therapy could be implemented. (18, 19) If not, quadruple bismuth therapy (PPI + bismuth + metronidazole + tetracyclin) should be instituted, as the first-line therapy. (18-20) Bismuth salts have an effective direct bactericidal effect on *H. pylori*, as well as protective effects on healing ulcers. Bismuth therapy often achieves more than 90% eradication success. (20) Levofloxacin and rifabutin-based therapies should only be used if other previous therapies failed to eradicate the infection. If the prevalence of resistance of dual clarithromycin and metronidazole is lower than 10%, non-bismuth therapy is an alternative. (18) Other potential strategies that could promote higher successful rates of eradication are extension of duration of triple therapy to 14 days, (21) higher dosage of PPI, (22) use of 4 drug regimen (instead of 3) (23) and use of probiotics (24). Despite all these strategies that apparently could help solve the problem of eradication of *H. pylori* and antibiotic resistance, a population-based therapy still could create considerable problems, concerning costs and feasibility. (25) Additional issues, such as compliance, adherence, and acceptability of the proposed strategies by the population may also be of concern. (26)

Gastric cancer

Gastric cancer is the fifth most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer death. (27) The regions with highest incidence and mortality are Eastern Asia (Korea, Mongolia, Japan, and China), Central and Eastern Europe (Belarus, Russian Federation, and Ukraine), and Latin America and the Caribbean (Chile, Peru, and Guatemala) (28)

The prognosis of gastric cancer is generally poor, especially if the cancer is detected at advanced stages – the 5 year-survival rate is about 5-10%. (29) Even though the global incidence of this disease has been decreasing in the last decades, and is expected to continue decreasing, the prevalence of gastric cancer is predicted to increase in the next decades, due to ageing and growth of the population. (30)

Gastric cancer is a heterogeneous disease, in what concerns genetics and histology. Based on comprehensive genetic characterization of tumors, which included copy number analysis, whole-exome and mRNA sequencing, and methylation profiling, four different gastric cancer subtypes have been proposed. (31) Regarding the histological aspects of gastric cancer, the classification schemes also point to heterogeneity. For example, the World Health Organization (WHO) classification contemplates five main histological types: papillary, tubular, mucinous, signet-ring cell, and other poorly cohesive carcinoma/uncommon histologic variants. (32) The widely used Lauren's classification, on the other hand, contemplates two main gastric cancer types, the intestinal and the diffuse types. (33) *H. pylori* infection is associated to increased risk of both intestinal and diffuse gastric cancer types. The cascade of events that leads to intestinal type gastric cancer is, however, best established. (34) *H. pylori* colonization favors inflammation of the gastric mucosa, resulting in chronic gastritis. Continuous gastric inflammation resulting from chronic *H. pylori* infection, can lead to atrophy of the mucosa, intestinal metaplasia, dysplasia, and ultimately to gastric cancer. (1, 35)

H. pylori is a major risk factor for the development of gastric cancer and the bacterium is classified as a class 1 carcinogen by the WHO. (36) It is estimated that *H. pylori* increases the risk of cancer by between 3- and 20-fold, depending on the sensitivity of the assay used for detecting the infection (37, 38). The risk increases in infections with *H. pylori* strains that are CagA-positive in comparison with CagA-negative strains (39, 40). Nevertheless, there are other factors involved in gastric cancer development, including smoking, dietary habits, and individual genetic susceptibility. (13, 14)

Gastric cancer prevention worldwide

Gastric cancer prevention could be accomplished by primary prevention, aiming at reducing disease incidence, by eliminating causal factors and improving lifestyle, or by secondary prevention, aiming to detect and treat pre-neoplastic lesions or gastric cancer at early stages. (41)

Currently, only secondary prevention programs based on screening with endoscopic surveillance or radiography exist, especially in countries with the highest incidences of gastric cancer. (42) For example, in South Korea, where the incidence of cancer (in general) and mortality due to cancer is high, the National Cancer Screening Program was created to reduce the burden of cancer and associated mortality, and gastric cancer was one of the first cancers to be included. This program is currently free of charge (or at minimal cost) for screening. Endoscopy was shown to be the most cost-effective screening strategy (when compared to Upper Gastrointestinal Series) and should be recommended, every 2 years, in Korea. (43) In Japan, photofluorography is the method of choice for population-based and widespread opportunistic screening. (44) A study in Japan have also shown that radiography and endoscopy may be effective in preventing gastric cancer death. (45) More recently, guidelines in Japan have suggested that people with chronic gastritis should receive *H. pylori* eradication for gastric cancer prevention. That was covered by the Japanese national health insurance for the first time in 2013 and is expected to decrease dramatically the number of gastric cancer deaths in 10–20 years, especially if combined with endoscopic surveillance. (46) Yet, the main focus of prevention of gastric cancer in Japan relies in secondary prevention measures, since eradication is not still a part of organized screening programs. (42)

In Latin America, the only country that has a national program for secondary preventive measures for gastric cancer is Chile, which is based on endoscopy in symptomatic individuals. (47)

Another type of secondary prevention measure is based on the evaluation of pepsinogen levels – the ratio of pepsinogen I/pepsinogen II (PG I/PG II) and levels of pepsinogen I. Pepsinogen is the precursor of pepsin and is produced by the stomach to its lumen and a small amount to the bloodstream. Low levels of pepsinogen I and low PG I/ PGII ratio are indicative of the presence of atrophy gastritis, a lesion associated with increased risk of gastric cancer. (48)

Diagnosis of both *H. pylori* infection and lesions is crucial to identify patients at high risk of developing this disease, so that they can be treated accordingly. (49) Indeed, specific trials that evaluated the effect of *H. pylori* treatment in metachronous gastric cancer concluded that the eradication significantly reduced the incidence of these types of cancer. (50, 51)

Primary prevention of gastric cancer?

Since *H. pylori* infection, smoking, and high salt and low fruit/vegetable intake have been recognized as causes of gastric cancer, primary prevention measures that take into consideration these factors could be useful in reducing gastric cancer incidence. *H. pylori* is recognized as the major cause of gastric cancer, so eradication of the infection could possibly prevent gastric cancer. In fact, *H. pylori* eradication was shown to be an effective measure in preventing gastric cancer in various studies. (50-53) A meta-analysis of randomized controlled trials showed that eradication of *H. pylori* reduced gastric cancer incidence by 35%. (54) A large trial conducted in Linqu County, China, enrolled 184,176 residents. Those who tested positive for *H. pylori* were assigned into two groups, one receiving quadruple therapy for *H. pylori* and the other receiving placebo. The prevalence of *H. pylori* in all participants was 57.6 % and the overall eradication rate in the treatment group was 72.9%, during the trial period of 30 months, without severe side effects. This community-based study showed that eradication of *H. pylori* is acceptable and feasible in a large scale. (52)

Another community-based study performed in Matsu Island, Taiwan, a region with high *H. pylori* prevalence and gastric cancer incidence, evaluated the benefits of mass *H. pylori* eradication. The Taiwanese population, above 30 years of age and positive for *H. pylori*, received clarithromycin-based triple therapy and, in case of eradication failure, levofloxacin-based therapy. Although the results of this study showed that eradication reduced gastric cancer incidence by 25% and gastric atrophy by 77%, reduction in the incidence or severity of intestinal metaplasia or dysplasia was not significant.

Interestingly, there was an increase in the incidence in esophagitis – after treatment, it was 6%. Nevertheless, the study suggests that eradication prevents the occurrence of atrophy, interfering with the earlier (but not advanced) carcinogenic phases that lead to gastric cancer. This may support *H. pylori* mass eradication to prevent gastric cancer in regions where prevalence of *H. pylori* and incidence of gastric cancer are high. (53)

It is important to note that various other studies have shown that patients who already had atrophy or intestinal metaplasia, and who received eradication therapy, were at increased risk of developing gastric cancer, suggesting that eradication of *H. pylori* is more effective in preventing this disease in patients without these lesions. (55, 56) In contrast with the above, are the results of a controlled trial in a high-risk area of Colombia. Overall, 795 patients with preneoplastic lesions were assigned to two groups, one that received anti-*H. pylori* treatment and the second that did not. After 6 years, patients who did not receive treatment for *H. pylori*, were offered it. During intervention, gastric biopsies were performed to detect changes in gastric lesions. At baseline 97% of the patients were *H. pylori*-positive, and after 12 years only 53% of the patients were positive for the infection. Patients who tested negative for *H. pylori* had 13.7% less progression and 14.8% more regression of lesions when compared to *H. pylori*-positive patients at 12 years. Authors concluded that the longer the periods without *H. pylori* infection, the higher the rate of regression pre-neoplastic lesions was seen, suggesting that these lesions should be treated by eradicating the agent. (57) Still, some controversy exists, as severe atrophy and intestinal metaplasia usually are not always associated with significant lesion regression when *H. pylori* is successfully treated. (56) Yet, it is somewhat accepted that atrophy is more prone to regression than intestinal metaplasia, after eradication. (57)

Since *H. pylori* infection is mainly acquired up until 12 years of age, and sometimes the treatment of the infection is not successful in preventing gastric cancer in patients who already have preneoplastic lesions, the recommended time to search and treat for *H. pylori* would be the time in between. Parameters that differ from region to another region,

including prevalence of infection and age-related cancer incidence, should be considered. (49)

According to the Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis, all individuals positive for *H. pylori* should receive treatment to eradicate the agent for prevention of gastric cancer. (49, 58) In Europe, the guidelines from the Maastricht V/Florence Consensus Report also emphasize the importance of strategies to reduce the burden of gastric cancer. (19) Still, no countries have yet implemented a population-based eradication program as a mean of primary prevention for gastric cancer. (42) The development of a consensus on how and when to manage *H. pylori* infection is essential, since patients remain asymptomatic until they develop severe complications. Accordingly, this is a topic discussed in the Maastricht V/Florence consensus report and in the Kyoto global consensus report. (19, 49)

Consensus also state that eradication is a cost-effective measure, particularly in regions where the incidence of gastric cancer is high. (19, 58) One possible reason for this relies on the relatively low-cost of screening and eradication of *H. pylori* – it was much lower than the costs required to treat gastric cancer. Cost for screening *H. pylori* to prevent gastric cancer was inferior to 50.000 dollars per life year gained (LYG), and this was consistent, independently of race, prevalence, or sex. (55, 59-61) It is crucial to mention that serology screening is considered by most, as the most cost-effective and acceptable test to be used as a population-based screening program (61, 62) and should be used for initial screening, especially in regions, where gastric cancer prevalence is high. (61) However, it may require confirmation with histology or culture, which are the gold standard tests for detection of *H. pylori* infection. (63)

However, the benefits of re-screening, re-treating, or treating only CagA *H. pylori* infections do not seem viable. One of the main arguments for screening/treating just once is assuming that the rate of relapse is low. Moreover, it is essential to consider that therapy sometimes fails to eradicate the infection, and treatment failures are associated to more costs. (42)

Consequences of *H. pylori* mass eradication

Like discussed above, the main purpose of *H. pylori* mass eradication is prevention of gastric cancer and reduction of worldwide mortality caused by this disease.

H. pylori eradication may also offer benefits other than just gastric cancer prevention. It can be useful for peptic ulcer prevention, another disease with an important burden of morbidity worldwide, reducing bleeding originated from those ulcers, NSAID (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs)-induced ulcers in patients taking these drugs (19) – *H. pylori* and use of NSAID may act synergistically in the development of ulcers (64) – or even unexplained dyspeptic symptoms. (19) It can also reduce relapses of ulcers, even though the magnitude of this effect remains uncertain. (65) Furthermore, since *H. pylori* is associated with gastric MALT lymphoma, the eradication therapy may also prevent this type of neoplasia. In fact, *H. pylori* eradication promotes regression of low-grade gastric MALT lymphoma and is, now, considered the first line therapy for these lesions. (66)

Few studies have shown that eradication of *H. pylori* can promote alterations in gastric microbiota, increasing bacterial diversity, which would probably be beneficial for the host. (19, 67) Nevertheless, it has been suggested that mass eradication of *H. pylori* could be associated with several adverse events. In addition to causing short-term side effects, including nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, or bloating, (19) there is a possible relationship between reduced *H. pylori* infection with increased prevalence of specific diseases, like esophageal-related diseases, asthma/allergic reactions and obesity. (68) An inverse relation between esophageal diseases (esophagitis, gastroesophageal reflux disease - GERD, Barret's esophagus, and esophageal adenocarcinoma) and *H. pylori* infection has been pointed out. (68-71) All of these diseases are related to acid reflux. Since *H. pylori* promotes the reduction of gastric acid (in corpus-predominant gastritis), it may have a protective effect against GERD, and associated pathologies – Barret's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Accordingly, the community-based mass eradication study performed by Lee *et al* in Taiwan, detected an increase in the incidence

of esophagitis by 6%, after *H. pylori* eradication. (53) However, in the case of antral-predominant gastritis, it may have the opposite effect and increase acid secretion and, therefore, the risk of GERD. (68) According to existing data, there is no strong relation between GERD and *H. pylori* infection, nor the eradication therapy has a significant impact on emergence or exacerbation of this disease. (72-74) Nevertheless, in patients infected with *H. pylori* CagA-positive strains, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are less frequent. (72)

A possible link between asthma and *H. pylori* infection has been suggested, based on the premises that *H. pylori* may promote immune tolerance of the host, by inducing T-regulatory cells in the gastric mucosa, and promoting the reduction of allergic reactions and asthma. (75, 76) Although these studies were performed using mouse models of infection (75, 76), several authors have shown that in the human gastric mucosa, the bacteria are able to induce a T-reg response. (77, 78) Furthermore, a meta-analysis including 8 case-control studies (1247 cases and 2410 controls) and 16 cross-sectional studies (50.290 participants, of which 4.185 were cases), supported that *H. pylori* infection, especially with CagA-positive strains, is significantly inversely correlated with asthma. (79)

It has also been suggested that increasing of incidence of obesity worldwide, could be also due to alterations in the physiology of gastric mucosa, caused by the absence of *H. pylori*. The main theory behind that was based on increased appetite and food intake in patients without this infection. (68) *H. pylori* infection reduces the production of ghrelin, a hormone produced in the gastric mucosa that increases appetite and fat storage (80, 81), by inducing atrophy. (82) That leads to the reduction of the number of cells in the gastric mucosa and, consequently, lower production of gastric ghrelin. (82) Eradication could lead to an increase of ghrelin, which would afterwards increase appetite and weight gain. (81) Furthermore, *H. pylori* increases significantly leptin, a hormone with the opposite effect of ghrelin, and its eradication implicates a reduction of gastric leptin expression and an increase in the body mass index (80, 83) However this possible

association is not well established, whereas results from different studies weren't consistent with each other. (80)

In addition to the above, other diseases that appear to have an inverse correlation with *H. pylori* infection include inflammatory bowel disease, tuberculosis, and gastroenteritis. (68) These possible benefits associated with *H. pylori* infection seem to be reasonable, although there are still no convincing data to support those benefits. (68)

If eradication of *H. pylori* is not properly implemented, it can promote antibiotic resistances, enhancing selection of resistant strains. (19) Antibiotic resistance has been increasing quickly around the world (84), and is the most important factor leading to failure of current eradication strategies. (85) Gladly, in general, the prevalence of resistance to other commonly used antibiotics, including tetracyclin and amoxicillin, have remained low. (85) Eradication of *H. pylori* could also promote antibiotic resistance in other microorganisms. (19) For instance, the usage of macrolides (ex: clarithromycin) have been associated with increased resistance of pharyngeal *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* and *Staphylococcus aureus*, while the usage of fluoroquinolones are associated with increased resistance of uropathogenic *Escherichia coli* and *Clostridium difficile*. (19) Therefore, other antibiotics or therapeutic strategies (e.g. vaccines, probiotics) may be needed to prevent the problem of increasing antibiotic resistances worldwide (85, 86) and to effectively target *H. pylori* should mass eradication be considered.

Conclusion

H. pylori infection is the main risk factor for the development of gastric cancer, a disease with high morbidity and mortality worldwide. Therefore, the hypothesis to eradicate *H. pylori* with the aim of preventing gastric cancer has been suggested. In order to account for a possible population-based eradication in the future, it is essential to be aware and include all factors that can influence the cost-effectiveness of this measure. This includes acceptability and adherence of the population to treatment, as well as the adverse events

that can arise from the widespread use of antibiotics on the population, such as the emergence of new microorganism resistances or new diseases. Other equally important factors to consider are the economic status of the country/region in question, other public health priorities, and the prevalence of infection and incidence of cancer in those regions. Finally, in addition to gastric cancer prevention, other benefits like prevention of peptic ulcers or dyspepsia need to be considered. Additional studies are needed to better evaluate if population-based eradication of *H. pylori* should be implemented in certain regions of the globe, by balancing all possible benefits and adverse effects, to help reduce gastric cancer burden worldwide.

References:

1. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(3):449-90.
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
3. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8.
4. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72-6.
5. Burne RA, Chen YY. Bacterial ureases in infectious diseases. *Microbes Infect*. 2000;2(5):533-42.
6. Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, et al. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(14):5024-9.
7. Suerbaum S, Josenhans C. *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(6):441-52.
8. Brandt S, Kwok T, Hartig R, Konig W, Backert S. NF-kappaB activation and potentiation of proinflammatory responses by the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(26):9300-5.
9. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by *VacA* of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet*. 2003;33(3):375-81.
10. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330-3.
11. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science*. 2003;301(5636):1099-102.
12. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2003;107(4):629-34.
13. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011;104(1):198-207.
14. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):259-70.
15. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(22):1680-7.
16. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;115(1):58-66.
17. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5283-93.
18. Liou JM, Chen PY, Kuo YT, Wu MS, Taiwan Gastrointestinal D, *Helicobacter C*. Toward population specific and personalized treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):70.

19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
20. Alkim H, Koksar AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017;24(6):e751-e7.
21. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD008337.
22. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):868-77.
23. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016;388(10058):2355-65.
24. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS one*. 2014;9(11):e111030.
25. Park JY, Forman D, Greenberg ER, Herrero R. *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer: are more trials needed? *Curr Oncol Rep*. 2013;15(6):517-25.
26. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493-6.
27. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
28. Ferlay J, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today>].
29. Group G, Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bleiberg H, Burzykowski T, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1565-77.
30. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *Ecancelmedicalscience*. 2018;12:883.
31. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
32. Fenoglio-Preiser C, Correa P, Guilford P, Lambert R, Magraud F, Muñoz N, Powell SM, Ruggae M, Sasako M, Stolte M, Watanabe H. . Tumours of the stomach: Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Hruban RH, Theise ND, editor. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva 2010. p. 37-67.
33. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
34. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
35. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975;2(7924):58-60.
36. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
37. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53.

38. Gonzalez CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, et al. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1320-4.
39. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, et al. CagA+ Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer.* 2007;120(4):859-67.
40. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1636-44.
41. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13842-62.
42. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc.* 2014;47(6):478-89.
43. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES, Community of Population-Based Regional Cancer R. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015. *Cancer Res Treat.* 2018;50(2):303-16.
44. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(4):259-67.
45. Matsumoto S, Ishikawa S, Yoshida Y. Reduction of gastric cancer mortality by endoscopic and radiographic screening in an isolated island: A retrospective cohort study. *Aust J Rural Health.* 2013;21(6):319-24.
46. Asaka M, Mabe K, Matsushima R, Tsuda M. Helicobacter pylori Eradication to Eliminate Gastric Cancer: The Japanese Strategy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):639-48.
47. Latorre SG, Alvarez OJ, Ivanovic-Zivic SD, Valdivia CG, Margozzini MP, Chianale BJ, et al. [Coverage of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the prevention of gastric cancer in Chile: results from the 2009-2010 National Health Survey]. *Rev Med Chil.* 2015;143(9):1198-205.
48. Osumi H, Fujisaki J, Suganuma T, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T, et al. A significant increase in the pepsinogen I/II ratio is a reliable biomarker for successful Helicobacter pylori eradication. *PLoS one.* 2017;12(8):e0183980.
49. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
50. Choi JM, Kim SG, Choi J, Park JY, Oh S, Yang HJ, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(3):475-85 e2.
51. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085-95.
52. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut.* 2016;65(1):9-18.
53. Lee Y-C, Chen TH-H, Chiu H-M, Shun C-T, Chiang H, Liu T-Y, et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62(5):676.
54. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):133-41.
55. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(6):933-47.
56. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(4):618-24.
57. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005;54(11):1536-40.

58. Suzuki H, Mori H. World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):354-61.
59. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet.* 1996;348(9021):150-4.
60. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS, Bandekar RR, Scheiman JM. Clinical and economic effects of population-based Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med.* 1999;159(2):142-8.
61. Xie F, Luo N, Blackhouse G, Goeree R, Lee HP. Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008;24(1):87-95.
62. Mason JM, Moayyedi P, Young PJ, Duffett S, Crocombe W, Drummond MF, et al. Population-based and opportunistic screening and eradication of Helicobacter pylori. An analysis using trial baseline data. Leeds H. pylori Study Group. *Int J Technol Assess Health Care.* 1999;15(4):649-60.
63. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. Helicobacter pylori infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9299-313.
64. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359(9300):14-22.
65. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003840.
66. Floch P, Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins (Basel).* 2017;9(4).
67. Li TH, Qin Y, Sham PC, Lau KS, Chu KM, Leung WK. Alterations in Gastric Microbiota After H. Pylori Eradication and in Different Histological Stages of Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep.* 2017;7:44935.
68. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719-31 e3.
69. Liu L, Gao H, Wang H, Yu W, Zhu K, Zhang Y, et al. Comparison of Esophageal Function Tests to Investigate the Effect of Helicobacter Pylori Infection on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Med Sci Monit.* 2018;24:4791-7.
70. Sonnenberg A, Turner KO, Spechler SJ, Genta RM. The influence of Helicobacter pylori on the ethnic distribution of Barrett's metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):283-90.
71. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2007;5(12):1413-7, 7.e1-2.
72. Mungan Z, Pinarbasi Simsek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(Suppl 1):S61-S7.
73. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(5):1007-13; quiz 6, 14.
74. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter.* 2011;16(4):255-65.
75. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, Reuter S, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine Helicobacter pylori-specific immune tolerance, and asthma protection. *The Journal of clinical investigation.* 2012;122(3):1082-96.
76. Oertli M, Noben M, Engler DB, Semper RP, Reuter S, Maxeiner J, et al. Helicobacter pylori gamma-glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(8):3047-52.

77. Gil JH, Seo JW, Cho MS, Ahn JH, Sung HY. Role of Treg and TH17 cells of the gastric mucosa in children with Helicobacter pylori gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):245-51.
78. Harris PR, Wright SW, Serrano C, Riera F, Duarte I, Torres J, et al. Helicobacter pylori gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology.* 2008;134(2):491-9.
79. Chen C, Xun P, Tsinovoi C, He K. Accumulated evidence on Helicobacter pylori infection and the risk of asthma: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(2):137-45 e2.
80. Xu MY, Liu L, Yuan BS, Yin J, Lu QB. Association of obesity with Helicobacter pylori infection: A retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2750-6.
81. Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *The American journal of gastroenterology.* 2004;99(11):2121-7.
82. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):10-6.
83. Azuma T, Suto H, Ito Y, Ohtani M, Dojo M, Kuriyama M, et al. Gastric leptin and Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2001;49(3):324-9.
84. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):514-33.
85. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:168.
86. Mascellino MT, Porowska B, De Angelis M, Oliva A. Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in Helicobacter pylori infection. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2209-20.

ANEXOS

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes externos.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

- **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

- **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.