

Investigação em Cancro Gástrico: Artigos Publicados em Revistas Nacionais e Internacionais por Autores Portugueses

Nuno Lunet, Rui Carvalho, Henrique Barros

Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto

Introdução: O cancro do estômago permanece um dos mais frequentes, especialmente nos países em desenvolvimento, pelo que poderá tornar-se numa doença negligenciada no que respeita aos esforços de investigação. O Japão apresenta as mais elevadas taxas de incidência em todo o mundo e contribui actualmente para a maior parte das publicações científicas nesta área. Sendo Portugal um dos países com mais elevada frequência de cancro do estômago no mundo desenvolvido, o objectivo deste estudo foi caracterizar, quanto aos objectivos dos estudos e afiliação dos autores, as publicações sobre adenocarcinoma gástrico e/ou lesões pré-cancerosas do estômago publicadas por investigadores portugueses.

Métodos: Pesquisámos as bases de dados MEDLINE® e Index de Revistas Médicas Portuguesas no período 1992-2003 e revimos os resumos dos artigos identificados. Excluíram-se os que não reportavam investigação original e os baseados exclusivamente no estudo de linhas celulares ou em experimentação animal. Obtivemos o número de citações dos artigos publicados em revistas internacionais através da Web of Science®.

Resultados: Identificaram-se 88 artigos em revistas internacionais e 53 em revistas nacionais. Os artigos de pendor clínico são mais frequentemente publicados em revistas portuguesas e a investigação dos factores de risco e da etiologia nas publicações internacionais. A genética/epidemiologia molecular foi o assunto mais estudado nos artigos de revistas internacionais, na sua maioria abordando mecanismos/etiologia/factores de risco (n=55, 89%). A maior parte (81%) dos artigos publicados em revistas internacionais são de grupos de investigação do Porto, sendo também os mais citados (número mediano de citações até 2004 = 15).

Conclusão: A publicação da investigação em cancro do estômago em revistas nacionais ou internacionais depende do objecto de estudo. A alta proporção de artigos no campo da genética contrasta com o reduzido número de publicações acerca do papel etiológico de exposições decorrentes dos estilos de vida.

Palavras-chave: Cancro gástrico, publicações.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(4): 139-143

INTRODUÇÃO

O cancro do estômago permanece um dos mais frequentes em todo o Mundo (1), com um aumento do número absoluto de novos casos (2), apesar das taxas de incidência e mortalidade virem a diminuir desde há décadas. Cerca de 60% ocorrem em países em desenvolvimento, pelo que o cancro gástrico poderá estar a tornar-se numa doença negligenciada no que respeita aos esforços de investigação dos países mais desenvolvidos.

Recentemente demonstrámos (3) que, num conjunto das principais revistas científicas da área do cancro, a proporção global de artigos relacionados com adenocarcinoma gástrico, encontra-se bastante abaixo da quota esperada, considerando a totalidade das neoplasias e as

pessoas por elas afectadas em todo o Mundo. A maioria dos artigos eram originários de países asiáticos, reflectindo a importância atribuída localmente à doença.

Nas publicações referenciadas na MEDLINE® atribuídas a instituições portuguesas, a proporção de artigos sobre cancro gástrico é quatro vezes superior ao observado para todos os países (12% vs. 3%), apesar de em Portugal o número de artigos por milhão de habitantes ser cerca de um quarto da média europeia (4), provavelmente uma consequência da também elevada frequência de cancro do estômago no nosso país (1, 5).

Este estudo caracteriza os artigos sobre cancro do estômago publicados por investigadores portugueses em revistas nacionais e internacionais, quanto aos objectivos, afiliação dos autores e impacto na investigação nesta área.

MÉTODOS

Pesquisámos as bases de dados da MEDLINE® (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>) e do Index de Revistas Médicas Portuguesas (Index RMP) (<http://www.indexrmp.com>), para identificar artigos que reportavam investigação em cancro do estômago, ou nas respectivas lesões pré-cancerosas, em seres humanos, em revistas científicas internacionais e nacionais respectivamente. Os artigos da revista Acta Médica Portuguesa foram considerados como publicações nacionais, apesar de também se encontrarem nos resultados obtidos na MEDLINE®. Dado que o Index RMP inclui apenas artigos publicados a partir 1992, a busca foi limitada ao período 1992-2003.

Os termos (Medical Subject Headings (MeSH) e palavras de texto) usados na MEDLINE® foram “gastric cancer”, “stomach cancer”, “cardia cancer”, “intestinal metaplasia” e “gastric dysplasia”, e “Portugal”, “Lisbon”, “Lisboa”, “Oporto”, “Porto” e “Coimbra” [affiliation], para incluir artigos de cancro do estômago atribuídos a instituições portuguesas.

No Index RMP a procura foi realizada usando os termos: “cancro estômago”, “cancro gástrico” e “cancro cárdia”; “carcinoma estômago”, “carcinoma gástrico” e “carcinoma cárdia”; “neoplasia estômago”, “neoplasia gástrica” e “neoplasia cárdia”; “displasia estômago”, “displasia gástrica”, “displasia cárdia”; e “metaplasia” e “intestinal”.

Todos os resumos foram revistos para recolha da informação acerca do objectivo do artigo ou afiliação do primeiro autor, tendo sido obtido o artigo completo sempre que necessário. Artigos que não reportavam investigação original, baseados exclusivamente no estudo de linhas celulares ou em experimentação animal e referentes a neoplasias que não carcinomas gástricos, foram igualmente excluídos. Os artigos cujo primeiro autor não se encontrava afiliado a uma instituição portuguesa, também identificados devido à falta de especificidade da pesquisa, foram excluídos posteriormente.

Os restantes artigos foram classificados de acordo com o objecto principal do estudo em duas categorias previamente definidas: (i) diagnóstico/prognóstico/terapêutica/descrições clínicas e patológicas; e (ii) mecanismos/etiologia/factores de risco. A última foi ainda classificada relativamente ao(s) tópico(s) em estudo: infecção por *Helicobacter pylori*, estilos de vida (alimentação, álcool, tabaco, e outros estilos de vida), estudo de marcadores genéticos/moleculares e outros. A classificação dos artigos relativamente a estes parâmetros foi efectuada com base nos objectivos definidos em cada publicação, por consenso entre dois dos autores (NL e RC) e considerando a opinião do terceiro (HB) nos casos discordantes.

A afiliação do primeiro autor foi registada e as instituições foram agrupadas em Coimbra, Lisboa, Porto e outras regiões, de forma a caracterizar-se a proveniência geográfica dos artigos incluídos.

Para cada um dos artigos publicados em revistas

internacionais foi pesquisado na Web of Science® (<http://portal15.isiknowledge.com/portal.cgi>) o número de citações registadas até ao final de 2004 e até ao ano seguinte ao da publicação.

RESULTADOS

Cento e quarenta e um artigos cumpriram os critérios de elegibilidade (57 em 1992-1995, 42 em 1996-1999 e 42 em 2000-2003), tendo sido 88 (62%) publicados em revistas internacionais e os restantes 53 (38%) em revistas nacionais. Nas últimas, 46 (87%) dos artigos reportavam aspectos de diagnóstico/prognóstico/terapêutica/descrições clínicas e patológicas, em contraste com as publicações internacionais, nas quais 62 (70,4%) abordavam mecanismos/etiologia/factores de risco.

Diversas séries de casos (6-14), a maioria proveniente de Serviços de Cirurgia, apresentavam informação acerca da frequência de cancro do estômago de acordo com a localização ou tipo histológico dos tumores. Contudo, o reduzido tamanho amostral de algumas das séries, as diferenças entre as populações estudadas e a diversidade de formas utilizadas para apresentar os resultados tornam praticamente impossível uma avaliação de tendências ou comparações regionais. O mesmo se aplica aos estudos que quantificam a proporção de casos de cancro do estômago em estádios iniciais (11,13,15-18).

A genética/epidemiologia molecular foi o assunto mais estudado nos artigos de revistas internacionais que abordavam mecanismos/etiologia/factores de risco (n=55, 89%). Entre estes estudos, salientamos a quantificação do risco de cancro do estômago e outras lesões gástricas associado a polimorfismos genéticos pró-inflamatórios (19-21), o estudo da expressão de mucinas como marcadores de diferentes tipos de lesão gástrica (22-25), os mecanismos da associação entre mutações no gene da E-caderina e o cancro gástrico do tipo difuso (26-28), ou o contributo da expressão dos genes CDX1 e CDX2 para a compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de diferenciação intestinal na carcinogénese (29).

A infecção por *H. pylori* como factor de risco para o carcinoma gástrico foi estudada quer em artigos publicados em revistas internacionais (n=4, 6%) quer nacionais (n=3, 43%). Nestes artigos, inclui-se um publicado por Estevens et al (30), o primeiro sobre esta temática em Portugal e um dos primeiros internacionalmente, mas sugerindo um efeito protector da infecção, contrariamente ao verificado na maioria dos estudos até agora efectuados. Posteriormente foram publicados estudos com projecção internacional em que foi estudada associação entre a infecção com diferentes estirpes de *H. pylori* e diversas lesões da mucosa gástrica (31, 32), e a interacção entre a infecção e polimorfismos genéticos relacionados com a resposta inflamatória (19).

Os estilos de vida foram abordados num estudo ecológico publicado em Portugal (33) e em três artigos em revistas internacionais (dois estudos ecológicos (34,

35) e um caso-controlo (36). Destas investigações, salientamos a única investigação até então publicada por investigadores portugueses avaliando a associação de factores comportamentais, como o consumo de bebidas alcoólicas, com a ocorrência de cancro do estômago, demonstrando um maior risco nos indivíduos consumidores de vinho tinto (36). Entre os estudos ecológicos destacamos uma análise envolvendo dados de 58 países em que se coloca em evidência uma interacção entre o consumo de tabaco e a infecção por *H. pylori*, com interesse na compreensão dos "enigmas" Africano e Asiático, resultantes da observação que em muitas regiões a prevalência de infecção é elevada, mas a frequência de cancro do estômago é baixa (35).

A maioria das investigações em cancro do estômago (97%) eram provenientes do Porto, Coimbra e Lisboa, e cerca de dois terços dos artigos foram atribuídos a autores do Porto. Oitenta e um por cento dos artigos publicados em revistas internacionais são de grupos de investigação do Porto, 13% de grupos de Lisboa e 5% de Coimbra. Comparativamente com os autores de Coimbra e de Lisboa os autores do Porto publicaram mais frequentemente artigos sobre mecanismos/etiologia/factores de risco (respectivamente 18%, 25% e 60%).

A proporção de artigos em revistas internacionais aumentou de 53% nos primeiros quatro anos para 81% após 1999. A proporção de publicações que tinham como objectivo principal a avaliação de mecanismos/etiologia/factores de risco aumentou de 1992 para 2003 (era 46% em 1992-1995, 43% em 1996-1999 e 60% em 2000-2003).

Relativamente ao impacto dos artigos de autores portugueses nesta área científica o número mediano de citações foi de 2 até ao ano após a publicação e de 11 até 2004, sendo superior nos artigos sobre mecanismos/etiologia/factores de risco e nos provenientes do Porto. O número de citações nos anos da publicação e seguinte foi mais baixo para os artigos mais antigos (tabela 1).

DISCUSSÃO

A publicação da investigação portuguesa em cancro gástrico em revistas nacionais ou internacionais depende do objectivo do estudo, com os artigos de pendor clínico a predominarem em revistas portuguesas e a investigação dos factores de risco e da etiologia naquelas que se encontram indexadas na MEDLINE®. Dos artigos

Tabela 1 - Caracterização dos artigos incluídos, quanto ao objecto de estudo, ano de publicação e local de afiliação do primeiro autor, em revistas internacionais e nacionais.

	Revistas				
	Todas	Nacionais	Internacionais		
	n	n (%)	n (%)	Citações‡ (mediana)	
				Até ao ano seguinte à publicação	Até 2004
Total	141	53 (38)	88 (62)	2	11
Ano de publicação					
1992 a 1995	57	27 (48)	30 (53)	1	17
1996 a 1999	42	18 (43)	24 (57)	2	18,5
2000 a 2003	42	8 (19)	34 (81)	2	6
Objecto de estudo					
Diagnóstico/prognóstico/terapêutica/descrições clínicas e patológicas	72	46 (87)	26 (30)	1	7
Mecanismos/etiologia/factores de risco	69	7 (13)	62 (70)	2	18
Afiliação do 1º autor*†					
Porto	94	24 (45)	70 (81)	2	15
Lisboa	24	13 (24)	11 (13)		
Coimbra	17	13 (24)	4 (5)	1¥	6¥
Outras regiões	4	3 (6)	1 (1)		

*Dois estudos publicados em revistas de circulação internacional foram excluídos por serem multicêntricos; †O somatório das proporções relativas a revistas nacionais e internacionais não totaliza 100% devido a arredondamentos; ‡Esta informação está disponível para 83 artigos; ¥Todas as regiões excepto Porto.

publicados em revistas internacionais, os mais citados foram os que abordavam mecanismos/etiologia/factores de risco e os que tinham como primeiro autor investigadores afiliados a instituições do Porto.

A elevada proporção de artigos que estudaram marcadores genéticos/moleculares está em concordância com a tendência verificada na investigação por cancro do estômago a nível internacional (3) e provavelmente reflecte a importância deste campo emergente no seio da comunidade científica internacional. Por seu lado, as experiências clínicas locais, a maioria das vezes expressas sob a forma de descrições clínicas e patológicas, reveste-se de um maior interesse para a comunidade portuguesa, podendo este ser um factor determinante para a sua publicação em revistas nacionais. Contudo, outras características dos estudos não avaliadas nesta investigação, tal como tamanho amostral, desenho metodológico, ou significância estatística dos resultados, podem também ser responsáveis pelo direccionamento destes trabalhos para as revistas nacionais (37,38).

Com a metodologia adoptada apenas foi possível quantificar as citações dos artigos publicados e citados num grande número de revistas internacionais, o que não deverá condicionar a interpretação destes dados na medida em que serão provavelmente as publicações das revistas com maior visibilidade internacional a ter a maioria das citações. Naturalmente, os artigos mais recentes foram menos citados até 2004, mas o número mediano de citações registradas após a publicação faz prever que esses trabalhos venham a ser tão ou mais citados que os publicados nos anos anteriores.

Neste estudo optámos por analisar somente artigos que pudessem ser identificados através de duas bases de dados electrónicas, pelo que não foram incluídas publicações presentes exclusivamente noutras fontes ou não indexados com os termos usados. Restringindo a nossa análise à investigação em seres humanos excluímos a contribuição baseada exclusivamente em investigação laboratorial, sendo que, em muitos casos, seria difícil estabelecer uma relação inequívoca entre alguns destes trabalhos com a área do cancro do estômago.

Os nossos critérios de inclusão não consideraram a contribuição de investigadores portugueses que são co-autores de trabalhos que têm como primeiro autor investigadores de grupos internacionais. Esta opção é obviamente responsável por uma sub-avaliação da produção científica dos investigadores portugueses (39), mas o registo da afiliação do primeiro autor tal como é definida pela MEDLINE® introduz objectividade na nossa procura. A exclusão da investigação que é publicada somente como tese de mestrado ou doutoramento, foi também factor concorrente para a referida sub-avaliação.

A publicação da investigação acerca do cancro do estômago em revistas científicas nacionais ou internacionais depende do objecto de estudo. A alta proporção de artigos no campo da genética/biologia molecular contrasta com o reduzido número de publicações acerca do papel etiológico de exposições

decorrentes dos estilos de vida, sendo que o cruzamento entre estes dois factores é virtualmente inexistente, apesar do interesse crescente das interacções gene-ambiente.

REFERÊNCIAS

- 1 - Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
- 2 - Human cancers by organ site. Stomach cancer. In: Kleihues P, Stewart BW, editors. World Cancer Report. Lyon: World Health Organization, IARC Press; 2003. p. 194-7.
- 3 - Lunet N, Carvalho R, Barros H. An appraisal of gastric cancer research in cancer journals. *Gastric Cancer* 2004;7:172-5.
- 4 - Rahman M, Fukui T. Biomedical publication—global profile and trend. *Public Health* 2003;117:274-80.
- 5 - Lunet N, Pina F, Barros H. Regional trends in Portuguese gastric cancer mortality (1984-1999). *Eur J Cancer Prev* 2004;13:271-5.
- 6 - Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract* 1995;191:571-84.
- 7 - Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, Batista H, Santos MS. Total gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Analysis of 115 consecutive patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2044-7.
- 8 - Graça L, Sérgio A, Maio R, Branco R. Apresentação anatómico-clínica de cancro gástrico. *Arq Port Cir* 1992;1:31-8.
- 9 - Lopes R, Pinho A, Silva S, Dias AM. Cancro gástrico: perfil anátomo-clínico por biópsia endoscópica. *Rev Gastrenterol* 1992;9:33-40.
- 10 - Marques H, Ferraz MG, Nascimento F, Silva Ferreira J. Carcinoma gástrico: experiência de um Serviço de Medicina. *Arq Med* 1993;7:77-80.
- 11 - Soares I, Jesus E, Dias B, Tristan J, Lobo I, Ribeiro J, et al. Carcinoma gástrico - revisão de 48 casos pertencentes à casuística do serviço. *Coimbra Med* 1993;14:121-5.
- 12 - Pinto-de-Sousa J, Pimenta A. Alguns aspectos epidemiológicos e clínicos do carcinoma do estômago. *Arq Port Cir* 1997;6:223-30.
- 13 - Barbosa J, Pereira A, Pereira A, Hespanhol V, Lopes J, Maciel J, et al. Carcinoma gástrico precoce - estudo genético, clínico e morfológico. *Arq Port Cir* 1998;7:25-30.
- 14 - Pinto-de-Sousa J, Maciel R, Queirós H, David L, Pimenta A. 232 carcinomas gástricos ressecados em 12 anos: a estabilização dos resultados ou a impotência da cirurgia? *Arq Port Cir* 2000;9:153-9.
- 15 - Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, Batista H, Conceicao L. Early gastric cancer: Report of 58 cases. *Gastric Cancer* 1998;1:51-56.
- 16 - Koch PMO, Soares MVBP, Vilaça F. Carcinoma gástrico superficial - estudo retrospectivo sobre 15 anos de cirurgia. *Arq Port Cir* 1996;5:138-44.
- 17 - Soares JPB, Pimentel J, Bernardes A, Duarte A, Raposo LJ. Carcinoma gástrico-Experiência do Serviço de Cirurgia I dos Hospitais da Universidade de Coimbra, particularmente no carcinoma inicial (1974-1994). *Arq Port Cir* 1994;3:199-220.
- 18 - Silva R. Cancro gástrico precoce (E.C.G.). *Rev Gastrenterol* 1993;10:181-6.

- 19 - 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;94:1680-7.
- 20 - Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-9.
- 21 - Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-71.
- 22 - Reis CA, David L, Nielsen PA, Clausen H, Mirgorodskaya K, Roepstorff P, et al. Immunohistochemical study of MUC5AC expression in human gastric carcinomas using a novel monoclonal antibody. *Int J Cancer* 1997;74:112-21.
- 23 - Machado JC, Nogueira AM, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes M. Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6). *J Pathol* 2000;190:437-43.
- 24 - Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolos C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999;59:1003-7.
- 25 - Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, de Bolos C, Mirgorodskaya E, et al. Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000;48:377-88.
- 26 - Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Berx G, Caldas C, et al. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene* 2001;20:1525-8.
- 27 - Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999;79:459-65.
- 28 - Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, Machado JC, Bordin MC, De Wever O, et al. Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands. *Hum Mol Genet* 2003;12:575-82.
- 29 - Almeida R, Silva E, Santos-Silva F, Silberg DG, Wang J, De Bolos C, et al. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J Pathol* 2003;199:36-40.
- 30 - Estevens J, Fidalgo P, Tendeiro T, Chagas C, Ferra A, Leitao CN, et al. Anti-Helicobacter pylori antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:377-80.
- 31 - Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, et al. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001;158:647-54.
- 32 - Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, Soares JM, Pinho C, Figueira P, et al. Helicobacter pylori genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:128-35.
- 33 - Gouveia-Monteiro J. Haverá alguma relação entre o zinco e o cancro do estômago? *Coimbra Med* 1992;13:161-5.
- 34 - Azevedo LF, Salgueiro LF, Claro R, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Diet and gastric cancer in Portugal—a multivariate model. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:41-8.
- 35 - Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: facing the enigmas. *Int J Cancer* 2003;106:953-60.
- 36 - Falcao JM, Dias JA, Miranda AC, Leitao CN, Lacerda MM, da Motta LC. Red wine consumption and gastric cancer in Portugal: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:269-76.
- 37 - Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
- 38 - Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
- 39 - Sobrinho-Simões M. Publicações portuguesas na área das ciências da vida citadas mais de 100 vezes. A frieza dos números e alguma verdade na ciência. *Arq Med* 2004;18:4-5.

Correspondência:

Prof. Nuno Lunet
Serviço de Higiene e Epidemiologia
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: nlunet@med.up.pt