

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Displasia na Doença Inflamatória Intestinal: a propósito de um caso clínico**

Agostinho Luís Mendes Alves

**M**

2024



# Displasia na Doença Inflamatória Intestinal: a propósito de um caso clínico

Autor: Agostinho Luís Mendes Alves

agostinhoalves4@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador: Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos-Pinto

Assistente Graduado de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Coorientadora: Sofia da Conceição Bizarro da Costa Ponte

Interna de Formação Específica de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Maio, 2024

Autor

Agostinho Alves

Orientador

Phirando José Maras Rente

Coorientadora

\_\_\_\_\_

Maio, 2024

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Ricardo Marcos Pinto, gostaria de agradecer a orientação e disponibilidade, não só na elaboração desta dissertação, mas também no meu percurso académico nos últimos três anos.

À Dra. Sofia Ponte, agradecer o acompanhamento e empenho ao longo da elaboração desta dissertação.

Aos meus pais, por me apoiarem ao longo de toda a minha vida e me permitirem ter uma ambição do tamanho do meu sonho.

Aos meus amigos, por terem sido o pilar destes 6 anos, por me acompanharem em todos os momentos e por esperarem por mim do outro lado.

## Resumo

**Introdução:** A presente dissertação tem como objetivo a revisão teórica acerca do risco de cancro de cólon e reto na Doença Inflamatória intestinal, a propósito de um caso clínico de uma doente com diagnóstico de Doença de Crohn, com identificação de uma lesão plana não granular com suspeita macroscópica de displasia, aquando da realização de vigilância endoscópica. Evidência de diversas fontes demonstram um declínio da incidência de cancro colorretal associado à doença inflamatória intestinal (CCR-DII), resultado do adequado controlo e vigilância da inflamação crónica subjacente à ocorrência desta transformação maligna. Contudo, as taxas de morbilidade e mortalidade em doentes com doença inflamatória intestinal (DII) devem-se, em grande parte, a esta entidade. Assim, é essencial a realização de uma adequada vigilância endoscópica dos doentes com DII, que deverá ser baseada na estratificação do risco de cada indivíduo, com recurso às várias técnicas endoscópicas disponíveis.

**Metodologia:** A descrição do caso clínico será baseada na análise e resumo dos registos clínicos presentes no processo eletrónico da doente em questão, através da consulta do sistema informático SClínico®. A revisão teórica foi baseada na pesquisa de publicações médico-científicas indexadas na base de dados eletrónica PubMed®.

**Descrição do Caso Clínico:** Doente de 69 anos, com o diagnóstico de Colite de Crohn desde 2018, com história familiar de cancro gástrico, colorretal e leucemia. Medicada com metotrexato (na dose de 12.5 mg por semana), 5-ASA oral (dose diária de 3 gramas) e suplementação vitamínica (ácido fólico, vitamina B12 e D). Realizou colonoscopia de vigilância em 2020, e posteriormente em 2023, onde foi observada e tatutada, ao nível do cólon descendente, lesão plana não granular de 9 mm, ligeiramente deprimida, localizada numa área com desestruturação do padrão mucoso e pseudopólipos. Em março de 2023, a lesão tatuada foi removida em bloco por mucosectomia, tendo a análise anatomopatológica revelado tratar-se de uma lesão com displasia de baixo grau. Pelo contexto clínico, foi introduzida terapêutica biológica, tendo a doente mantido programa de vigilância de acordo com o seu risco individual.

**Revisão Teórica:** O CCR-DII advém de uma via de carcinogénese específica, que envolve a sequência inflamação-displasia-carcinoma, diferindo das vias tradicionais de adenomas esporádicos, também associadas a CCR. De forma a ser possível a deteção precoce de lesões displásicas e a consequente redução da morbilidade e mortalidade associadas ao CCR-DII, é fundamental que seja realizada uma adequada vigilância endoscópica dos doentes com DII, que deverá ser baseada na estratificação do risco individual de cada doente, com recurso às várias técnicas de endoscopia disponíveis (luz branca, cromoendoscopia com contraste (clássica) e cromoscopia virtual, entre outras).

**Discussão e Conclusões:** Perante o caso clínico apresentado, revela-se essencial a estratificação de risco individual da doente, concordante com a realização periódica de vigilância endoscópica, recorrendo a diversas técnicas endoscópicas avançadas, que permitem uma maior deteção precoce de lesões displásicas. Desta forma, será possível diminuir os índices de morbilidade e mortalidade associados à ocorrência de CCR na população de risco que são os doentes com DII.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn; Displasia; Rastreio; Neoplasia Colorretal; Vigilância;

## Abstract

**Introduction:** The present dissertation aims to review the theory about the risk of colon and rectal cancer in Inflammatory Bowel Disease, based on a clinical case of a patient diagnosed with Crohn's Disease, with the identification of a flat, non-granular lesion with macroscopic suspicion of dysplasia when performing endoscopic surveillance. Evidence from several sources demonstrates a decline in the incidence of colorectal cancer associated with inflammatory bowel disease (CRC-IBD), a result of adequate control and surveillance of the chronic inflammation underlying the occurrence of this malignant transformation. However, morbidity and mortality rates in patients with inflammatory bowel disease (IBD) are largely due to this entity. Therefore, it is essential to carry out adequate endoscopic surveillance of patients with IBD, which should be based on the risk stratification of each individual, using the various endoscopic techniques available.

**Methodology:** The description of the clinical case will be based on the analysis and summary of the clinical records present in the electronic file of the patient in question, by consulting SClinico® computer system. The theoretical review was based on the search for medical-scientific publications indexed in the electronic database PubMed®.

**Clinical Case Description:** 69-year-old patient, diagnosed with Crohn's Colitis in 2018, with family history of gastric and colorectal cancer and leukemia. Medicated with methotrexate (at a dose of 12.5 mg per week), oral 5-ASA (daily dose of 3 grams) and vitamin supplementation (folic acid, vitamin B12 and D). A surveillance colonoscopy was performed in 2020, and later in 2023, where a 9 mm flat, slightly depressed, non-granular lesion was observed and tattooed, located in an area with disruption of the mucous pattern and between two pseudopolyps. In March 2023, the tattooed lesion was removed en bloc by mucosectomy, with anatomopathological analysis revealing that it was a lesion with low-grade dysplasia. Due to the clinical context, biological therapy was introduced, with the patient maintaining a surveillance program according to her individual risk.

**Theoretical Review:** CRC-IBD arises from a specific carcinogenesis pathway, which involves the inflammation-dysplasia-carcinoma sequence, differing from the traditional pathways of sporadic adenomas, also associated with CRC. In order to enable the early detection of dysplastic lesions and the consequent reduction in morbidity and mortality associated with CRC-IBD, it is essential that adequate endoscopic surveillance of patients with IBD be carried out, which should be based on the individual risk stratification of each patient, using the various endoscopy techniques available (white light, contrast chromoendoscopy (classic) and virtual chromoendoscopy, among others).

**Discussion and Conclusions:** Regarding the clinical case presented, it is essential to stratify the patient's individual risk, consistent with periodic endoscopic surveillance, using various advanced endoscopic techniques, which allow for greater early detection of dysplastic lesions. In this way, it will be possible to reduce the morbidity and mortality rates associated with the occurrence of CRC in the at-risk population of patients with IBD.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease; Ulcerative Colitis; Crohn's disease; Dysplasia; Screening; Colorectal Neoplasia; Surveillance;

## Lista de abreviaturas

5-ASAs: 5-aminosalicilatos

ACG: *American College of Gastroenterology*

AD: Alta definição

AGA: *American Gastroenterological Association*

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

APC: *adenomatous polyposis coli*

ARID1A: *AT-Rich Interaction Domain 1A*

BSG: *British Society of Gastroenterology*

CCR: cancro colorretal

CCR-DII: cancro colorretal associado à doença inflamatória intestinal

CE: Cromoendoscopia

CEP: colangite esclerosante primária

CEV: Cromoendoscopia Virtual

COX-2: cicloxigenase-2

CU: Colite Ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: doença inflamatória intestinal

DS: Definição *Standard*

ECCO: *European Crohn's and Colitis Organization*

EGFR: recetor do fator de crescimento epidérmico

EMR: *endoscopic mucosal resection*

ESD: *endoscopic submucosal dissection*

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confiança

IL: interleucina

KRAS: *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

NBI: *Narrow Band Imaging*

NF-κB – fator nuclear κB

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OR: *odds ratio*

P53: *Tumor protein p53*

PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*

RR: risco relativo

SMAD4: *SMAD family member 4*

STAT3 - *signal transducer and activator of transcription 3*

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral- $\alpha$

TP53: *tumor protein p53*

UDCA: ácido ursodesoxicólico

# Índice

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| <b>Agradecimentos</b> .....               | i  |
| <b>Resumo</b> .....                       | ii |
| <b>Abstract</b> .....                     | iv |
| <b>Lista de abreviaturas</b> .....        | vi |
| <b>Lista de tabelas</b> .....             | ix |
| <b>Lista de figuras</b> .....             | x  |
| <b>Introdução</b> .....                   | 1  |
| <b>Objetivo</b> .....                     | 1  |
| <b>Metodologia</b> .....                  | 1  |
| <b>Descrição do Caso Clínico</b> .....    | 2  |
| <b>Revisão Teórica</b> .....              | 4  |
| Epidemiologia .....                       | 4  |
| Fatores de Risco .....                    | 4  |
| A Fisiopatologia do CCR-DII .....         | 6  |
| Achados Endoscópicos e Histológicos ..... | 8  |
| Lesões Pré-Malignas .....                 | 9  |
| Objetivo da Vigilância Endoscópica .....  | 11 |
| Abordagem na Vigilância Endoscópica ..... | 11 |
| Métodos de Vigilância Endoscópica .....   | 12 |
| Abordagem aos achados endoscópicos .....  | 17 |
| Quimioprevenção .....                     | 19 |
| <b>Discussão do Caso Clínico</b> .....    | 23 |
| <b>Conclusão</b> .....                    | 24 |
| <b>Tabelas</b> .....                      | 25 |
| <b>Figuras</b> .....                      | 28 |
| <b>Bibliografia</b> .....                 | 31 |

## **Lista de tabelas**

Tabela I – Classificação de Paris modificada, para a descrição das lesões identificadas no rastreio do CCR-DII.

Tabela II – Tabela comparativa de Guidelines Internacionais acerca do tipo de exame a efetuar e que tipo de biópsias se devem realizar na vigilância da DII.

Tabela III - Tabela de estratificação de risco displásico conjugada com vigilância endoscópica periódica.

## Lista de figuras

Figura 1 – Colonoscopia de luz branca de AD: lesão plana não granular, IIa, com cerca de 9 mm sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.

Figura 2 – Colonoscopia de luz branca de AD: tatuagem cólica de lesão plana não granular, IIa, com cerca de 9 mm sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.

Figura 3 – Imagens endoscópicas da lesão plana não granular de 9 mm, IIa, localizada entre dois pseudopólipos, com recurso a colonoscopia de luz branca de AD (A) e cromoendoscopia virtual com NBI (B).

Figura 4 – Colonoscopia de luz branca de AD: elevação da submucosa de lesão plana não granular de 9mm, IIa, sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.

Figura 5 - Fluxograma de abordagem endoscópica de lesões visíveis observadas durante a realização de vigilância endoscópica da DII.

## Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) incluem a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. Estas patologias advêm de um processo inflamatório crónico que afeta, primariamente, o trato gastrointestinal, mas que pode estar associado a manifestações extraintestinais. A sua etiologia específica permanece incerta, mas sabe-se que envolve uma complexa interação entre fatores imunológicos, microbianos e genéticos, que leva ao desenvolvimento e perpetuação de uma resposta inflamatória. A cronicidade desta resposta inflamatória conduz a uma sequência de inflamação-displasia-carcinoma que está na base do Cancro Colorretal associado a Doença Inflamatória Intestinal (CCR-DII), contrastando com o Cancro Colorretal (CCR) esporádico que deriva da sequência adenoma-carcinoma.<sup>1</sup>

Perante o risco de ocorrência de CCR-DII e a morbimortalidade que deste advém, torna-se essencial uma vigilância endoscópica adequada e personalizada dos indivíduos com DII, com vista a detetar precocemente lesões displásicas, precursoras de carcinoma.

## Objetivo

O principal objetivo da presente dissertação consiste na descrição de um caso clínico real, de uma doente com Doença de Crohn com risco intermédio para displasia, em que foi identificada, nesse contexto um adenoma com displasia de baixo grau, através do recurso a colonoscopia de alta definição. Adicionalmente, é apresentada uma revisão teórica da displasia na DII, para discussão do caso relatado. Demonstrando desta forma a importância da vigilância endoscópica da DII adequada ao risco displásico como forma de diminuir a incidência de CCR nesta população de risco.

## Metodologia

A descrição do caso clínico foi baseada na análise e resumo dos registos clínicos presentes no processo clínico eletrónico do doente em questão, através da consulta do sistema informático *SClínico*®. Foram considerados os registos diretamente relacionados com o diagnóstico de Doença de Crohn, referentes à investigação, diagnóstico, *follow-up* e tratamento.

Para elaboração da revisão teórica, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da plataforma digital *PubMed*<sup>®</sup>. Os artigos científicos de investigação e de revisão foram obtidos através da pesquisa de palavras-chave (MeSH do Index Medicus) relacionados com a temática, nomeadamente “Doença Inflamatória Intestinal” e “Cancro Colorretal”. Foram incluídos apenas artigos escritos em inglês, não tendo sido feita nenhuma restrição quanto à data de publicação. Numa primeira fase, os artigos foram selecionados com base no título e análise do *abstract* e, posteriormente, foi dada preferência a artigos mais recentes e/ou com maior número de citações. Para organização das referências bibliográficas, foi utilizado o programa *EndNote*<sup>®</sup>.

## Descrição do Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 69 anos, autónoma para as atividades de vida diária. Como antecedentes pessoais médicos, destacam-se fatores de risco cardiovasculares (diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia), infeção passada por vírus da Hepatite B, gastrite auto-imune, colite de Crohn e história de adenomas gástricos (pólipo com displasia de alto grau em 2017 e lesão não polipóide, Pais IIa, na grande curvatura do corpo com displasia de baixo grau em 2021). Relativamente aos antecedentes cirúrgicos pessoais de destacar cirurgia vascular a veias varicosas dos membros inferiores em 2001 e hemitiroidectomia por nódulos tiroideus em 2010. Quanto aos antecedentes familiares, a doente apresenta história familiar de cancro gástrico (irmão e irmã diagnosticados aos 37 e 58 anos, respetivamente), CCR (tia materna diagnosticada aos 85 anos), carcinoma da cabeça e pescoço e leucemia (irmão, desconhecendo idade de diagnóstico e detalhes sobre a neoplasia).

No que diz respeito ao diagnóstico de colite de Crohn, a doente foi referenciada para consulta de Gastreenterologia em setembro de 2016 por quadro de diarreia crónica com vestígios de sangue, com colonoscopia do exterior realizada nesse contexto a evidenciar pancolite em atividade, levantando como hipóteses diagnósticas colite infecciosa ou DII em fase inicial. Em maio de 2017, após repetição de estudo endoscópico compatível com colite inflamatória crónica com áreas de atividade e áreas cicatriciais, assumiu-se como provável o diagnóstico de colite de Crohn, considerando a persistência da clínica, a elevação sustentada da calprotectina e a evidência de atividade endoscópica e imagiológica. Por esse motivo, foi iniciada terapêutica com mesalazina (5-ASA) oral, na dose de 3 gramas/dia, em junho de 2017.

Em novembro de 2018, por manter vestígios de sangue nas fezes, foi realizada nova ileocolonoscopia com biópsias, cujo estudo anatomopatológico veio corroborar o diagnóstico

clínico de DII, nomeadamente doença de Crohn, tendo esta sido assumida como diagnóstico definitivo.

Em janeiro de 2019, por persistência de atividade da doença, foi iniciada terapêutica com metotrexato na dose de 25mg por semana durante o período de indução e, posteriormente, na dose de 12.5mg por semana. Previamente a esta escalada terapêutica, foi realizado rastreio pré-imunossupressão, com diagnóstico de infeção latente por *Micobacterium tuberculosis*, motivo pelo qual foi cumprida ciclo de 10 meses de tratamento com isoniazida.

Em novembro de 2020, cerca de 11 meses após o início de terapêutica com metotrexato, foi realizado nova ileocolonoscopia, com objetivação de atividade inflamatória ligeira no ângulo esplénico e pólipos inflamatórios associados.

Pelo enquadramento da doente num risco intermédio para displasia, preconiza-se vigilância endoscópica a cada 2/3 anos, e como tal, em janeiro de 2023 (3 anos após estudo endoscópico prévio), realizou colonoscopia, tendo sido observadas duas lesões no cólon descendente, uma lesão séssil de 6 mm, removida com ansa a frio, e uma lesão plana não granular com 9 mm, ligeiramente deprimida, com desestruturação do padrão mucoso, localizada entre 2 pseudopólipos inflamatórios, não removida (Figura 1). Foi realizada tatuagem cólica em 1 ponto distalmente à lesão (Figura 2).

Após discussão em equipa, e perante aspeto endoscópico da lesão, foi decidida a exérese endoscópica da mesma por resseção endoscópica da mucosa (EMR). E portanto, em março de 2023, após visualização da lesão por colonoscopia de luz branca de AD (figura 3A) e por cromoendoscopia virtual com recurso a NBI (Figura 3B), a lesão foi excisada em bloco por mucosectomia após injeção da submucosa (Figura 4) com coloide, adrenalina (na concentração se 1:500000) e azul de metileno. O estudo anatomopatológico do produto excisado demonstrou uma lesão adenomatosa de arquitetura tubular com displasia de baixo grau.

Foi realizada nova colonoscopia passados 6 meses, em setembro de 2023, tendo-se observado, no cólon descendente, uma área cicatricial de aspeto regular, em relação com terapêutica prévia, sem evidência de lesão residual.

Quanto à terapêutica da doença de Crohn, após apresentação e discussão do caso em consulta de grupo multidisciplinar de DII, foi proposta escalada terapêutica para terapêutica combinada, com introdução de adalimumab (tratamento biológico, anti-TNFalfa), numa frequência semanal, após o período de indução. Manteve, assim, o metotrexato (na dose de 15mg por semana), 5-ASA oral (dose diária de 3 gramas), suplementação vitamínica (ácido fólico, vitamina B12 e D) e de ferro oral.

## Revisão Teórica

### Epidemiologia

Os doentes com DII apresentam um risco 1,7 vezes superior de desenvolver CCR, comparativamente à população geral. <sup>2</sup>

O risco relativo de desenvolvimento de CCR-DII tem vindo a diminuir ao longo das últimas décadas, em provável relação com a introdução de terapêuticas imunossupressoras mais eficazes na indução e manutenção da remissão da DII, com a implementação de planos de vigilância endoscópica adequada ao perfil do risco de cada doente, com o surgimento de novos métodos de rastreio e com a introdução mais precoce da ressecção intestinal cirúrgica perante identificação de lesões pré-malignas (displásicas) que a justifique. Estes dados foram demonstrados num estudo de coorte nacional realizado na Dinamarca, entre 1979 e 2008, que envolveu 47374 indivíduos com DII, tendo-se estimado uma redução do risco relativo de 1,34 (IC 95%; 1.13-1.58), entre 1979 e 1988, e para 0,57 (IC 95%; 0.41-0.80), entre 1999 e 2008. <sup>3</sup>

A idade média para o desenvolvimento de CCR-DII é menor comparativamente à do diagnóstico de CCR esporádico (54.5 anos versus 70.4 anos, respetivamente;  $p < 0.0001$ ). <sup>4</sup>

Parece haver um maior risco para desenvolvimento de CCR-DII no sexo masculino. Num estudo populacional na Suécia, que abrangeu uma população de 7607 doentes com DII, constatou-se um risco 60% superior no sexo masculino relativamente ao feminino (RR = 1.6; IC 95%, 1.2-2.2). Importa salientar que o fator protetor do sexo feminino foi apenas observado após 10 anos de follow-up e limitado aos doentes com diagnóstico de DII antes dos 45 anos. <sup>5</sup>

Quanto à mortalidade associada, um estudo populacional efetuado entre 1976 e 2008 verificou que o risco de mortalidade é 1,46 vezes superior nos indivíduos com CCR-DII comparativamente ao registado nos doentes com CCR esporádico. <sup>6</sup>

### Fatores de Risco

São vários os fatores de risco associados ao desenvolvimento de CCR em doentes com DII, nomeadamente a duração da doença, a extensão da doença e o seu grau de atividade, a presença concomitante de Colangite Esclerosante Primária (CEP) e a existência de história familiar de CCR.

Como já referido anteriormente, os indivíduos com DII têm um maior risco para desenvolvimento de CCR, comparativamente à população geral. Este risco acrescido mostrou ser dependente da duração da doença, sendo de 2% após 10 anos, 8% após 20 anos e 18% após 30 anos da data de diagnóstico da DII.<sup>7</sup>

Quanto à dissensão entre a CCR-DII associada à CU e à DC, importa salientar que, enquanto a taxa de incidência de CCR na DC varia entre 19,5 e 344,9/100.000 pessoas-ano, na CU varia entre 54,5 e 543,5/100.000 pessoas-ano.<sup>8</sup>

No que diz respeito ao CCR-DII em doentes com CU, a presença e a severidade da inflamação, muitas vezes manifestada por determinados achados endoscópicos, nomeadamente pseudopólipos e estenoses cólicas, está associada a um maior risco de neoplasia.<sup>9</sup> Além disso, vários estudos têm vindo a demonstrar que a extensão da doença também confere risco acrescido para o desenvolvimento de CCR. De acordo com uma meta-análise de 2013 baseada em estudos de coorte populacionais, foi descrito um rácio de incidência de CCR de 6,7 em doentes com CU extensa (ou seja, com extensão proximal até ao ângulo esplénico).<sup>2</sup> Por outro lado, estudos mais recentes de 2015 em doentes com CU demonstraram uma clara tendência do aumento do risco de displasia na presença de colite esquerda e extensa, quando comparado com proctite: Colite Esquerda (OR = 2.0) e Pancolite (OR = 2.9).<sup>10</sup>

No que concerne à CCR-DII com origem na DC, sabe-se que o risco de desenvolvimento de CCR em doentes com colite de Crohn de longa duração é comparável ao risco apresentado na CU.<sup>11</sup> Ainda que com alguns dados controversos na literatura, existe risco acrescido para desenvolvimento de CCR na DC, particularmente na DC limitada ao cólon. Com efeito, foi constatado, num estudo populacional, que o risco relativo de CCR em doentes com DC era de 2,5, enquanto que em indivíduos com DC limitada ao cólon (colite de Crohn) era de 5,6.<sup>12</sup> Por outro lado, num estudo que envolveu uma população de 80 doentes com CCR-DII, concluiu-se que a prevalência de lesões displásicas era semelhante entre ambas as DII (na DC de 73% e na CU de 79%).<sup>13</sup>

Outro fator de risco associado ao desenvolvimento de CCR-DII é a presença concomitante de Colangite Esclerosante Primária (CEP). Numa metanálise de 2016, que incluía 16 estudos observacionais, foi objetivado um risco superior de ocorrência de CCR em indivíduos afetados concomitantemente por DII e CEP, do que em indivíduos com DII isoladamente.<sup>14</sup> Esta sinergia pode dever-se ao facto de o CCR em doentes com CEP ocorrer mais no cólon proximal, sugerindo um possível papel dos ácidos biliares secundários na oncogénese.<sup>15</sup> Um estudo

demonstrou que a associação com CEP é maior na CU, não sendo notório um aumento de risco de displasia no caso da Colite de Crohn.<sup>16</sup>

A história familiar CCR (nomeadamente em familiares de 1º grau) constitui também um fator de risco importante, tanto no desenvolvimento de CCR esporádico como a ocorrência de CCR-DII. Como forma de comprovar a veracidade desta premissa, foi realizado um estudo de coorte populacional em 2019, que envolveu 9505 indivíduos com DII do estado norte-americano do Utah, no qual se verificou que os doentes com antecedentes de CCR em familiares de 1º grau tinham um risco 2 vezes superior de desenvolver neoplasia colorretal, comparativamente aos restantes indivíduos da população em estudo.<sup>17</sup>

## **A Fisiopatologia do CCR-DII**

Em termos da fisiopatologia subjacente ao processo que dá origem ao carcinoma colorretal, existem diferenças e semelhanças entre o CCR esporádico e o CCR-DII. Na forma esporádica, o *pathway* sequencia adenoma-carcinoma, enquanto o CCR-DII deriva da resposta inflamatória crónica adjacente à DII, sendo precedido por alterações pré-malignas: as lesões displásicas. Neste caso, a estratégia de prevenção baseia-se no controlo da inflamação (através da indução e manutenção de remissão da doença) e na identificação (e tratamento) de lesões displásicas (identificadas em contexto de vigilância endoscópica adaptada a cada doente).

Em contraste com o CCR esporádico, que é caracterizado pela formação de um ou dois focos de displasia, o CCR-DII está associado ao desenvolvimento de displasia multifocal, na qual a mucosa cronicamente inflamada sofre um conjunto de alterações moleculares antes de manifestar alterações histológicas decorrentes do mesmo.

A resposta inflamatória crónica tem início com o aumento da produção de espécies reativas de radicais de oxigénio, a peroxidação lipídica e a diminuição da capacidade antioxidante, o que também causa um impacto significativo no equilíbrio do microbioma intestinal. O carácter intermitente desta doença inflamatória crónica, com períodos de exacerbação a alternar com períodos de remissão, conduz à formação de tecido epitelial regenerativo, que seletivamente funciona como adjuvante deste processo.<sup>18, 19</sup>

O microecossistema inflamatório da DII, associado à contínua lesão epitelial, tem um papel importantíssimo na carcinogénese associada ao CCR-DII. Este consiste em três fases: a fase de iniciação, a fase de promoção e a fase de progressão. Na primeira fase, as células epiteliais

sofrem alterações moleculares consideradas pré-neoplásicas, mas que não condicionam qualquer tipo de mudança no seu fenótipo. Na fase de promoção, as células geneticamente modificadas proliferam e, na fase de progressão, as células tornam-se neoplásicas, sendo as suas propriedades invasivas e metastáticas adquiridas pela ativação de *pathways* oncogénicos.<sup>20</sup>

As vias moleculares associadas a estes *pathways* não são exclusivamente somáticas, sendo ainda influenciadas por uma íntima associação entre o sistema imune (inato e adquirido), o microbioma intestinal e os fatores ambientais. Embora o panorama genómico do CCR esporádico esteja amplamente estudado, o mesmo não está descrito para o CCR-DII, cujo estudo genético apresenta algumas limitações, nomeadamente no que diz respeito à identificação de mutações que resultem ou que se associem a este. Estudos efetuados demonstraram uma semelhança quanto às mutações associadas ao CCR esporádico e CCR-DII; contudo, o timing de aquisição destas mutações em genes específicos difere entre as duas.<sup>21, 22</sup>

Sendo assim, os mesmos *pathways* moleculares major que levam ao surgimento de CCR esporádico (nomeadamente a instabilidade de cromossomas, instabilidade de microssatélites, mutações do *CpG Island methylator phenotype* (CIMP)), contribuem também para o desenvolvimento de CCR-DII.<sup>18</sup> Desta forma, é possível deduzir que os mesmos genes condutores destas alterações (como o APC, KRAS, P53, PIK3CA, SMAD4, ARID1A, MYC e outros) contribuam para ambas as formas de CCR, o esporádico e o associados à DII.<sup>23</sup> No entanto, algumas mutações são detetadas com maior frequência no CCR-DII do que no CCR esporádico. Ao avaliar paralelamente a patogénese do CCR esporádico com a do CCR-DII, parecem existir diferentes *timings* e frequência quanto à ocorrência das várias alterações génicas. No caso do CCR-DII, a mutação do gene APC ocorre menos frequente e mais tardiamente na sequência de displasia-carcinoma; em oposição, a mutação de p53 ocorre mais frequente e precocemente, por vezes até previamente ao desenvolvimento de displasia.<sup>24</sup>

Os sistemas imunes inato e adaptativo exercem um papel importante na evolução tumoral, tanto no início como na progressão, através de diversos reguladores positivos e negativos. Algumas das vias estudadas são as que envolvem o fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a interleucina 6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) e a IL-17, citocinas pró-tumorais.<sup>25</sup>

Comparativamente a indivíduos saudáveis, estudos demonstraram a presença de uma maior expressão de IL-6 e STAT 3 em biópsias cólicas de indivíduos com CU ativa.<sup>26</sup> Os indivíduos com diagnóstico de DII apresentam níveis aumentados de células Th17 e das interleucinas (nomeadamente IL-17, IL-21 e IL-23) não só na mucosa intestinal, mas também no sangue

periférico. Estes níveis correlacionam-se ainda com a atividade da doença.<sup>27</sup> A IL-17, pode distinguir-se em dois tipos: IL-17F, com efeito protetor, e a IL-17A, promotora da inflamação e oncogénese. Com efeito, a IL-17<sup>a</sup> pode estimular a IL-6, levando à ativação da via JAK2/STAT3, tendo ainda um papel ativador da NF-kB.<sup>28</sup>

Está implicado um papel ativo da microbiota intestinal como um dos pilares no processo subjacente ao surgimento de neoplasia colorretal, quer seja na sua forma esporádica, quer seja na sua forma associada à DII. Não existe um único ou um conjunto de microorganismo responsáveis pela carcinogénese associada ao CCR esporádico ou CCR-DII. O desenvolvimento de CCR-DII está associado com a disbiose da comunidade bacteriana comensal da mucosa intestinal, que resulta na restrição da diversidade microbiana. As três bactérias que, em particular, mais estão ligadas ao processo de carcinogénese colorretal são: *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* (que produz colibactina), e *Bacteroides fragilis* enterotoxigénica.<sup>29</sup> Têm sido identificados biofilmes bacterianos invasores da mucosa cólica em 50% dos doentes com CCR esporádico.<sup>30</sup>

## Achados Endoscópicos e Histológicos

Existem algumas diferenças entre os achados endoscópicos e histológicos evidenciados no CCR-DII e no CCR esporádico. Em primeiro lugar, enquanto que, neste último, a maioria das lesões são adenocarcinomas, no CCR-DII, as lesões apresentam um aspeto *mass-like*, nodular, ulcerado ou *placa-like*.

Por outro lado, o CCR-DII ocorre, normalmente, em áreas com inflamação endoscópica ou histológica ativa. Associa-se, comumente a áreas de pseudopólipos e estenoses cólicas, fruto da inflamação crónica decorrente da DII primária.

Relativamente aos pseudopólipos inflamatórios, tratam-se de lesões da mucosa cólica com a aparência de ilhas irregulares, resultante do intermitente e cíclico processo de inflamação e posterior regeneração tecidual. Apesar de já terem sido considerados um fator de risco independente para o processo de carcinogénese na base do CCR-DII, atualmente são vistos como agentes confundidores. Com efeito, os pseudopólipos representam, de forma subjacente, um fenótipo endoscópico mais severo, sendo este grau de severidade da inflamação o fator que determina o risco para o desenvolvimento de CCR-DII.<sup>31</sup> Quando as características típicas destes achados estão presentes, não é necessário a sua excisão, a não ser que apresentem sintomatologia, como hemorragia ou obstrução.

Quanto às estenoses cólicas, apesar de forte associação com DC (pelo seu caráter transmural), podem ser complicações tanto de CU como de DC. Num estudo populacional realizado em 2013 na Hungria, que incluiu 640 doentes com o diagnóstico de DC, verificou-se que o risco de desenvolvimento neoplásico era maior nos doentes que apresentavam estenoses cólicas quando comparado com os doentes que não apresentavam estas lesões (HR 18.8, 95% CI 3.45-102.7). A probabilidade de desenvolvimento de CCR, nos doentes com estenoses cólicas era de 5,5% e 7,5%, após 5 e 10 anos de curso da patologia, respetivamente.<sup>32</sup>

## **Lesões Pré-Malignas**

O objetivo do rastreio e vigilância é a prevenção de surgimento de lesões neoplásicas, ou seja, encontrá-las e tratá-las enquanto estão numa fase pré-neoplásica, designada de displásica. A displasia epitelial é um dos biomarcadores de neoplasia mais importantes e é dado como fundamental para a vigilância destas patologias, uma vez que constituiu o predileto precursor do CCR-DII.

As lesões displásicas apresentam diferenças quando associadas ao CCR esporádico e CCR-DII. A sua localização detém-se como uma diferença a destacar, já que no CCR-DII a displasia pode ser encontrada em regiões distantes da que evidencia neoplasia, enquanto no CCR esporádico a displasia está associada a pólipos discretos sem evidência inflamatória. A sincronia tumoral é também mais evidente no CCR-DII do que no CCR esporádico e pode ser encontrada no cólon, reto, ânus e trajetos fistulizados internos ou externos.

A maioria das lesões displásicas encontradas em doentes com DII são visíveis através de métodos endoscópicos. Efetivamente, de acordo com um estudo que abrangeu 622 doentes com CU, constatou-se que a sensibilidade por doente para a deteção de displasia e neoplasia era de 71,8% e 100%, respetivamente.<sup>33</sup>

As lesões displásicas podem ser endoscopicamente visíveis ou invisíveis. Desta forma, é possível deduzir que a remoção das lesões displásicas visíveis não elimine totalmente o risco de neoplasia colorretal, já que a invisibilidade de algumas lesões displásicas sustenta a manutenção deste risco carcinogénico.<sup>34</sup>

De referir que, em termos classificativos, no SCENIC de 2015, na tentativa de uniformizar a comunicação entre os investigadores, foram propostas algumas alterações quanto à terminologia utilizada na classificação dos achados endoscópicos da vigilância da DII. Estas

modificações têm por base a Classificação de Paris e incluem a adoção de termos como ulceração e margem da lesão. Consequentemente, termos como *dysplasia-associated lesion or mass (DALM)*, *adenoma-like* e *non-adenoma-like*, entraram em desuso. Foi também definido que a localização da lesão, ou seja, se esta está ou não na proximidade de uma região de inflamação já descrita, deve ser referida.<sup>35</sup>

Sendo assim, segundo a Classificação de Paris Modificada, representada na Tabela I, que se trata de uma classificação de lesões endoscopicamente visíveis, na qual a descrição da lesão deve incluir: a morfologia, pode ser polipóide (com protusão  $\geq 2,5$  mm desde a mucosa até ao lúmen) pediculada ou séssil, ou morfologia não polipóide (sem protusão ou se protusão esta é  $\leq 2,5$  mm); as margens (se são distintas ou não distintas); e, se presentes, devem ser descritos achados sugestivos de invasão submucosa, como depressões, ulceração elevada ou falha a elevar com tentativa de injeção submucosa. Ressalvar que para auxiliar esta medição endoscópica, os fórceps de biópsia são a referência standard.

Usando estes métodos descritivos, as lesões podem ser classificadas em endoscopicamente ressecáveis ou endoscopicamente não ressecáveis. O termo endoscopicamente ressecável indica que é possível identificar distintivamente as margens da lesão. Após ressecção endoscópica, à inspeção visual a lesão aparenta ter sido completamente removida; o exame histológico da peça ressecada revela remoção completa da lesão; exame histológico da mucosa imediatamente adjacente ao local ressecado apresenta-se livre de displasia.

Em termos histológicos, a classificação de lesões displásicas é sustentada pelas seguintes possibilidades classificativas: negativa; indefinida; positiva, com referência do subgrupo de displasia de alto grau ou displasia de baixo grau.

Apesar de não ser rotineiramente utilizada, a classificação de Kudo *Pit pattern*, apresenta um elevado valor preditivo negativo na exclusão de neoplasia quanto aos seus padrões I e II. No entanto, a sua desconsideração numa possível utilização rotineira deve-se ao facto de padrões de mucosa em regeneração serem idênticos aos padrões II e IV desta classificação, sem que estes tenham qualquer displasia associada.<sup>36</sup>

Em alternativa à classificação Kudo e perante a necessidade de melhorar a performance diagnóstica e diminuir as incongruências interoperador, foi criado um sistema avançado de classificação multimodal, *Frankfurt Advanced Chromoendoscopic IBD LEsions (FACILE)*. Esta classificação tem por base critérios como o aplanamento das lesões, a irregularidade da superfície e padrões vasculares, e sinais inflamatórios que predizem displasia. Ficou também

demonstrado, que após aplicação de módulo de treino, a performance diagnóstica de participantes não-experientes melhorou com a utilização deste sistema classificativo. <sup>37</sup>

## **Objetivo da Vigilância Endoscópica**

Os programas de vigilância endoscópica revelam-se essenciais na redução da morbimortalidade que advém do CCR. Estes não convergem unicamente em achados endoscópicos e histológicos, mas também têm em conta a revisão adequada da sintomatologia dos doentes, farmacologia a ser administrada, teste laboratoriais e a constante atualização da história médica pessoal e familiar.

Para além da vigilância endoscópica, a definição de estratégias para a melhoria da deteção de lesões displásicas demonstra ser crucial na redução do risco de cancro de intervalo, ou seja, desenvolvimento neoplásico que ocorre entre estudos endoscópicos protocolados. <sup>38</sup> Um estudo realizado nos Países Baixos entre 2000 e 2014, que incluiu 1273 doentes com diagnóstico de DII, concluiu que foi diagnosticado CCR a 17 doentes (1,3%), sendo que destes 5 (30%) foram atribuídos aos cancros de intervalo, o que colocou em perspetiva uma necessidade de intervalos variáveis de vigilância com base nos fatores de risco para o surgimento de CCR associados à evolução da patologia. <sup>39</sup>

## **Abordagem na Vigilância Endoscópica**

Tendo por base a premissa de que raramente é encontrado CRC nos primeiros 8 anos de DII, é assim dado início à vigilância colonoscópica após este período. É recomendado que os doentes realizem este estudo endoscópico com biópsias, com o intuito de avaliar a atividade histológica, bem como a sua extensão, o que estabelece um grande impacto na determinação do risco de CCR. As únicas exceções a este programa de vigilância são os doentes com doença limitada ao reto, sem evidências atuais ou prévias de inflamação reconhecida endoscopicamente ou histologicamente em regiões proximais, sendo que estes não são incluídos nestas recomendações e, por outro lado, os doentes com CEP, nos quais a vigilância deve começar logo após o diagnóstico da patologia e deve ser mantida com periodicidade anual.

Idealmente, a vigilância endoscópica é realizada quando os doentes se apresentam em remissão clínica e endoscópica. <sup>40, 41, 42</sup> São utilizados *scores* aprovados pela ECCO, que visam

estabelecer um nível de atividade endoscópica da patologia. No que diz respeito à CU, utiliza-se o *The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS), que avalia três parâmetros: padrão vascular (classificado de 0 a 2), hemorragia (classificado de 0 a 3) e erosões e ulcerações (classificado de 0 a 3), sendo que, pelo score considera-se em remissão quando a classificação final é  $\leq 1$ . No que concerne à DC, utiliza-se o score *The Simple Endoscopic Score for Crohn Disease* (SES-CD), que avalia o intestino em cinco regiões: íleo, cólon direito, cólon transversal, cólon esquerdo e reto. No score SES-CD é considerado remissão quando a classificação é  $\leq 3$ .<sup>43</sup>

A periodicidade de vigilância é determinada pela definição do grau de risco, que se revela unânime entre a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), a *British Society of Gastroenterology* (BSG) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), já que as três consideram os mesmos graus de risco: baixo, intermédio e elevado. Esta definição tem por base vários fatores determinantes a ter em conta, como a severidade da inflamação, história pessoal de displasia, história familiar e a presença de alterações anatómicas sugestivas de inflamação (pseudopólipos inflamatórios e estenoses cólicas). Mediante o grau de risco em que determinado doente se encontre, a vigilância endoscópica é realizada periodicamente entre 1 a 5 anos, como está representado na Tabela II.

## Métodos de Vigilância Endoscópica

A introdução de métodos imagiológicos avançados permite definir, com maior exatidão, características morfológicas da mucosa, o que mostra a forte capacidade destes métodos em detetar displasia. Desta forma, é possível não só melhorar a identificação como a exérese de lesões displásicas, culminando assim na diminuição da incidência de CCR-DII. Contudo, o CCR-DII continua a ter mau prognóstico quando é detetado como cancro de intervalo.<sup>44</sup>

Vários estudos realizados por meta-análise confirmaram a inferioridade da colonoscopia de luz branca de definição *standard* (DS) em comparação com a de alta definição (AD), no que respeita à deteção de displasia na DII. As *guidelines* do SCENIC de 2015 foram as primeiras a recomendar a colonoscopia de alta resolução em detrimento da de resolução *standard*, o que valida a sua maior utilização na prática médica atual.<sup>35</sup> Desde então várias *guidelines* internacionais reiteraram a mesma premissa. Um estudo retrospectivo de doentes com DII de longa duração (>7 anos) comparou 106 casos abordados com colonoscopia de luz branca de definição *standard* com 209 casos abordados com alta definição. No grupo observado com definição *standard*, foram 11 as lesões displásicas visualizadas (6 em biópsia dirigida) e no grupo

em que foi utilizada alta definição, o número de lesões displásicas encontradas foi de 32 (27 em biópsia dirigida). Assim sendo, perante a utilização de colonoscopia de luz branca de AD, as taxas de prevalência ajustadas para a deteção de lesões displásicas e lesões displásicas em biópsia dirigida foram, respetivamente, 2,21 e 2,99.<sup>45</sup> A colonoscopia de luz branca de AD tem uma resolução que contabiliza mais de um milhão de pixéis por imagem, permitindo uma maior taxa de deteção de adenomas, comparativamente à colonoscopia de luz branca de DS na população geral.<sup>46</sup>

A cromoendoscopia clássica (CE) é uma técnica endoscópica que envolve a aplicação tópica de contraste azul de índigo carmim ou de metileno no epitélio cólico, permitindo localizar e caracterizar os padrões superficiais da mucosa e diagnosticar, identificar displasia.<sup>47</sup> Para a utilização deste método é necessário o equipamento *standard*. As *guidelines* do SCENIC recomendam a utilização de cromoendoscopia em detrimento tanto da colonoscopia de luz branca de definição *standard* como da de alta definição.<sup>35</sup> Está preconizado nas *guidelines* internacionais mais recentes a utilização da CE, estando também recomendada a realização de biópsias dirigidas às lesões identificadas. Na eventualidade de tal não ser possível, a CE é substituída pela colonoscopia de luz branca de AD, estando indicada a biópsia de lesões visíveis e realizada de forma aleatória e escalonada, ou seja, 2 a 4 biópsias da mucosa cólica a cada 10 cm de cólon.<sup>40-42, 48</sup> De acordo com um estudo que utilizou colonoscopia de alta definição na vigilância da DII de 75 doentes, foram encontradas mais lesões displásicas quando se realizou CE clássica do que somente com recurso a colonoscopia de luz branca de AD (16 e 7 lesões displásicas, respetivamente).<sup>49</sup> A superioridade da cromoendoscopia face à colonoscopia de luz branca de AD baseia-se neste estudo observacional que contou com uma reduzida amostra. Por outro lado, são vários os dados estudados que refutam esta superioridade da cromoendoscopia. Uma meta-análise de 4 estudos de controlo randomizados que compararam CE de alta definição e colonoscopia de luz branca de alta definição mostraram idêntica taxa de deteção de lesões displásicas.<sup>50</sup> Potencialmente, existem barreiras à utilização de cromoendoscopia que devem ser consideradas: uma delas é o aumento significativo da duração da colonoscopia, que aumenta em média 11 minutos (varia entre 9 e 12 minutos); outra barreira seria a necessidade de desenvolvimento de técnica por parte dos endoscopistas.

Em alternativa à CE clássica, há a cromoendoscopia virtual (CEV) que se trata de uma tecnologia que destaca a arquitetura das criptas e vasos, sem a necessidade de recurso a contraste injetado na mucosa. A esta associa-se a técnica de Narrow Band Imaging (NBI) que consiste em filtrar os comprimentos de onda da luz branca, emitindo somente os comprimentos de onda de luz verde e azul. Existem outras tecnologias, como i-SCAN e Fuji Intelligent Chromo

Endoscopy, no entanto a NBI tem sido a mais estudada no âmbito na vigilância endoscópica de DII, e a única a ser considerada nas recomendações do SCENIC de 2015. Um estudo que abrangeu 60 doentes com  $\geq 8$  anos de duração de DII verificou que, na vigilância endoscópica de alta definição, perante a realização de biópsias dirigidas, a deteção de lesões displásicas era semelhante entre CE clássica e CEV com recurso a NBI (5,8% e 7,3%, respetivamente). No entanto, quando realizada uma segunda inspeção endoscópica, verificou-se que NBI apresentou uma maior taxa de falha na identificação de lesões comparativamente à CE clássica, 31,8% e 13,6%, respetivamente.<sup>51</sup> Um outro estudo que efetuou vigilância de alta definição a 44 doentes com DII, realizou CEV com NBI seguido de CE clássica e não foi encontrada uma diferença significativa a favor de nenhum dos métodos de diagnóstico. Com base nestes estudos e nos seus resultados, o consenso internacional SCENIC de 2015 mostrou-se contra a utilização de NBI em detrimento de CE clássica.<sup>35</sup> Outros estudos foram realizados e a diferença entre a realização de NBI e CE clássica manteve-se insignificante, porém, a possibilidade de diminuir o tempo do procedimento endoscópico, juntamente com a diminuição de biópsias desnecessárias, as *guidelines* de 2021 da AGA e as *guidelines* de 2022 da ECCO consideram a NBI como uma alternativa à CE clássica, com a realização de biópsias dirigidas.

Sintetizando estas premissas, é importante colocar a prática clínica e as *guidelines* em perspetiva. A grande maioria dos clínicos que realizam vigilância da DII continua preferencialmente a utilizar colonoscopia de luz branca de AD na maior parte dos doentes, com recurso pontual à CE clássica e CEV para melhor caracterização das lesões suspeitas.<sup>52</sup>

Antes do surgimento e utilização da CE, a vigilância endoscópica da DII incluía, de forma rotineira, a realização de biópsias aleatórias nos 4 quadrantes da mucosa cólica a cada 10 cm de cólon, o que perfazia um total de 32 biópsias a adicionar às biópsias dirigidas realizadas nas lesões visíveis. O tipo de modalidade de biópsia (dirigida à lesão ou aleatória) e as condições em que se realizam continuam a ser um motivo de controvérsia entre *guidelines* e recomendações de diferentes sociedades internacionais. Contudo, estudos retrospectivos realizados nos Estados Unidos da América, em duas unidades de referência para vigilância de DII, em que foram utilizados colonoscopia de luz branca de AD ou CE clássica, demonstraram resultados favoráveis relativamente à realização de biópsias aleatórias. Num dos estudos, a displasia foi detetada, perante a realização de biópsias aleatórias, em 4,8% das colonoscopias de vigilância realizadas em 1 ano, sendo que no segundo estudo, 12% de toda a displasia foi visualizada pelo recurso a biópsias aleatórias. Ambos os estudos mostraram que a concomitância de CEP é um forte fator de risco.<sup>53, 54</sup> Apesar de ser dos procedimentos mais realizados na vigilância de doentes com DII, existem algumas diferenças nas recomendações do SCENIC, ECCO, BSG e AGA.<sup>40-42, 55</sup> Estas

diferenças podem ser observadas na Tabela III. A maioria das sociedades internacionais recomendam a realização de biópsias aleatórias, com recurso à CE clássica ou CEV com NBI, em indivíduos de alto risco, como CEP concomitante e história de displasia.

Em termos de avanços na vanguarda dos métodos endoscópicos utilizados, existem novas técnicas que permitem in vivo avaliar as características microscópicas da mucosa cólica como se se tratasse de um exame histológico em tempo real.

Uma das técnicas a referir é a endoscopia de espectro completo, que apresenta uma maior amplitude de imagem endoscópica pela presença de duas câmaras laterais a juntar à tradicional câmara frontal, sendo assim possível obter uma imagem mais ampla, com visualização de ângulos que com endoscopia tradicional não seriam possíveis visualizar. A visão angular de colonoscopia standard é de 170 graus, enquanto na endoscopia de espectro completo é de 330 graus. Na realização de estudo randomizado prospetivo cruzado, no qual se comparou a taxa de deteção de lesões displásicas entre a utilização de colonoscopia de visão frontal e a endoscopia de espectro completo, em 52 doentes com o diagnóstico de DII, concluiu-se existir um maior número de lesões displásicas identificadas através da endoscopia de espectro completo em relação à colonoscopia com visão frontal única.<sup>56</sup> Outro estudo randomizado que incluiu 249 doentes referenciados para a realização de colonoscopia após resultado positivo na pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) e que foram sujeitos à modalidade de colonoscopia tradicional e colonoscopia de espectro completo, o que se verificou foi não haver uma taxa de deteção de lesões significativamente diferente entre ambas as modalidades (68,1% e 73,1%, respetivamente). No entanto, constatou-se um maior tempo de introdução do aparelho da colonoscopia de espectro completo (6,2 minutos) em comparação com a colonoscopia tradicional de visão frontal (4,2 minutos) ( $p < 0.001$ ).<sup>57</sup>

A endoscopia por autofluorescência baseia-se na presença e deteção de substâncias fluorescentes endógenas, aquando da incidência de uma fonte de luz com baixo comprimento de onda. A fluorescência emitida depende de diversos fatores como a concentração e distribuição espacial das moléculas endógenas fluorescentes e estado metabólico, permitindo a deteção e caracterização das lesões, podendo também ser utilizada durante a realização da endoscopia. As cores exibidas são a cor verde que surge aquando da presença de mucosa cólica normal e a cor roxa perante lesões na mucosa cólica.<sup>58</sup> Foi realizado um estudo randomizado controlado prospetivo multicêntrico, que colocou em paralelo a utilização de endoscopia por autofluorescência e cromoendoscopia, tendo verificado a presença de um menor número de

lesões displásicas na técnica de autofluorescência, considerando que não deveria haver mais investigação deste método como uma possível alternativa na vigilância da DII.<sup>59</sup>

A endomicroscopia (*Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy*) permite o reconhecimento in vivo da dinâmica estrutural e funcional da mucosa cólica, ultrapassando o conceito de remissão endoscópica (RE) e remissão histológica (RH). Esta técnica é realizada durante a colonoscopia, com recurso a agentes fluorescentes e de contraste, permitindo a ampliação da mucosa em 1000 vezes. Um estudo que incluía 73 doentes com o diagnóstico de CU mostrou que mais de 50% destes apresentavam evidência histológica de inflamação aguda apesar de endoscopicamente, por colonoscopia de luz branca, apresentarem mucosa cólica de aparência normal. Em contraste, todos os doentes em remissão de acordo com endomicroscopia apresentavam, de forma consensual, remissão histológica.<sup>60</sup> Foram desenvolvidos vários *scores* para definir a atividade da DII de acordo com os achados evidenciados na endomicroscopia, como o *score* de Watson, desenvolvido para avaliar o grau de disfunção da mucosa local de acordo com o atingimento celular e a intensidade de sinal de fluorescência, demonstrando assim uma boa relação com a histologia.<sup>61</sup> Esta técnica endoscópica apresenta, no entanto, algumas limitações, quanto à avaliação de lesões em profundidade, não sendo possível com este distinguir entre neoplasia intraepitelial e carcinoma invasor da submucosa.<sup>62</sup> Verificam-se também limitações técnicas na avaliação de lesões polipóides pediculadas.<sup>63</sup> Numa revisão sistemática e metanálise, verificou-se que a endomicroscopia apresentava maior sensibilidade e especificidade relativamente à CE clássica e CEV, no entanto é também dado ênfase quanto às desvantagens desta técnica como o longo tempo para a realização do procedimento e a necessidade de elevada experiência do operador.

Para além da técnica emergente de endomicroscopia, também a endocitoscopia se inclui neste grupo de técnicas avançadas que, não só permitem avaliar a estrutura da mucosa cólica, como também avaliam a sua função, desafiando assim o conceito de cicatrização/ regeneração da mucosa. A endocitoscopia trata-se de uma técnica endoscópica com ultra ampliação, com recurso a um microscópio de luz de contacto, que visualiza e avalia a mucosa gastrointestinal, em tempo real, permitindo a avaliação histológica in vivo. A capacidade da endocitoscopia em prever *outcomes* clínicos foram abordados na CU; no entanto, não há dados disponíveis para a DC. Um primeiro estudo piloto de 2015 demonstrou correlação entre a taxa de recorrência e o sistema de *score* da endocitoscopia (ECSS), avaliando 26 doentes com o diagnóstico de CU em remissão, tendo-se verificado que apenas os doentes com elevado *score* ECSS entraram em recorrência.<sup>64</sup>

Os recentes grandes avanços da Inteligência Artificial (IA) têm uma aplicabilidade em inúmeras temáticas. Têm sido desenvolvidos modelos, que foram treinados e testados em comparação com a leitura de endoscopistas experientes, baseando-se em imagens de alta definição e vídeos de vários ensaios clínicos, mostrando o potencial da IA em auxiliar endoscopistas experientes em estudos futuros.<sup>65, 66</sup> O primeiro sistema de IA baseado no *score* de PICaSSO, o qual se baseia nas evidências da CEV (padrão da mucosa e vascular), foi desenvolvido com o objetivo de distinguir atividade e remissão endoscópica, prever a histologia e *outcomes* clínicos. Este modelo demonstrou uma eficácia de previsão diagnóstica de remissão histológica de 80-85%. Adicionalmente, o modelo AI-PICaSSO mostrou capacidade de prever *outcomes* clínicos a 12 meses.<sup>67</sup> Yamamoto *et al.* testaram um sistema de IA para a caracterização de CCR-DII. Este modelo classifica as lesões em dois grupos: “Adenocarcinoma/ Displasia de alto grau” e “Displasia de baixo grau/ adenoma esporádico/ mucosa normal”. Quando comparado com especialistas e não-especialistas em endoscopia, a eficácia diagnóstica da IA mostrou ser maior (não especialistas: 77,8%; especialistas: 75,8%; modelo de IA: 79,0%). Contudo, este trata-se apenas de um modelo piloto que requiere, ainda, validação externa.<sup>68</sup> A integração de IA em métodos endoscópicos avançados para vigilância de DII demonstra-se promissora.<sup>69</sup> É expectável que ocorra uma revolução na avaliação de padrões inflamatórios e aumento da eficácia diagnóstica.

## Abordagem aos achados endoscópicos

A abordagem de achados endoscópicos correspondentes a lesões displásicas é complexa e está dependente do facto da lesão ser visível, da morfologia que apresenta à visualização endoscópica e dos achados histológicos presentes. Para além de uma correta determinação de qual a abordagem a tomar no caso de uma determinada lesão displásica, é importante planear as estratégias de *follow-up*, o que está representado na forma de fluxograma, na Figura 5.

Várias sociedades internacionais avançaram com *guidelines*, preconizando que lesões displásicas polipóides ou não polipóides, com diâmetro de  $\leq 2$  cm, e sem estigmas de cancro invasivo ou fibrose submucosa devem ser removidas em bloco por ressecção endoscópica.

Após a ressecção das lesões, está recomendado o *follow-up* apertado das mesmas, dependendo do seu grau de displasia e carácter polipoide. Assim sendo, se se tratar de uma lesão com alto grau de displasia, deve-se realizar cromoendoscopia trimestralmente durante o primeiro ano, seguindo-se rastreio anual. Dentro das lesões com displasia de baixo grau, o fator

diferenciador no seguimento das mesmas é o facto de serem ou não polipóides; desta forma, se forem não polipóides, deve-se realizar cromoendoscopia semestralmente no primeiro ano seguido de rastreio anual. Por outro lado, se forem lesões polipóides < 1cm ou pediculadas, está indicada a realização de cromoendoscopia em 12 meses.

Quanto às lesões não polipóides com diâmetro superior a 2 cm, sem estigmas de cancro invasivo ou fibrose e que apresentem bordos bem definidos, está indicada a realização de ressecção por disseção endoscópica da submucosa (ESD). A vigilância após este procedimento é realizada de forma mais apertada, com o recurso a cromoendoscopia e realização de biópsias dirigidas e aleatórias, numa periodicidade que varia entre 3 e 6 meses no primeiro ano (3-3 meses se displasia de alto grau e 6-6 meses se displasia de baixo grau), passando a anual após este período. Em alternativa à ESD, há ainda a possibilidade de realizar a excisão cirúrgica da lesão, através de colectomia.

É reconhecido que as lesões não polipóides são tecnicamente difíceis de remover, especialmente na presença de fibrose ou de inflamação. Um estudo demonstrou que após a realização de excisão por ESD, os doentes que apresentavam este tipo de lesões obtinham taxas de incidência de CRC e displasia metácrona superiores aos doentes que apresentava lesões polipóides, indicando assim para a realização de vigilância endoscópica mais apertada, como se preconiza atualmente.<sup>70</sup> Assim, tendo em conta estas premissas e a complexidade técnica associada, perante lesões endoscopicamente irressecáveis, está indicada a realização de colectomia.

Relativamente à possibilidade de, rotineiramente, realizar biópsias da área de mucosa cólica adjacente à lesão displásica, as *guidelines* recentes consideram a sua execução prescindível nas lesões displásicas polipóides.<sup>40</sup> Por outro lado, nas lesões displásicas não polipóides, da quais advém uma maior dificuldade de garantir a ressecção completa da lesão, é recomendada a realização de biópsias da área adjacente.<sup>35</sup>

Quanto às lesões displásicas endoscopicamente invisíveis, ou seja, lesões detetadas a partir da realização de biópsias de forma aleatória da mucosa cólica sem qualquer associação a lesões visíveis, muitos dos dados relativos às mesmas advém de estudos antigos, numa era pré-endoscopia de alta definição. Uma revisão sistemática de 1994 avaliou os *outcomes* de vigilância endoscópica na CU e verificou que 87% dos casos de displasia eram lesões endoscopicamente invisíveis.<sup>71</sup> Sendo assim, doentes que apresentem este tipo de lesões devem ser referenciados para a um centro de vigilância especializado em DII, onde é realizada uma cromoendoscopia de alta definição. Esta vigilância por um especialista deve contar com a realização de biópsias

aleatórias e dirigidas, com o intuito de averiguar a presença de lesão circunscrita não visualizada anteriormente ou presença de lesões síncronas. Na ausência de lesão visível, a abordagem à lesão invisível recai sobre o grau de displasia a esta associada. Portanto, no caso de se tratar de displasia de baixo grau, a decisão poderá tender para a realização de colectomia ou para a realização de vigilância mais apertada.<sup>35, 40, 42</sup> Quanto à possibilidade de se tratar de uma lesão com displasia de alto grau, por um lado, a ECCO recomenda a realização de colectomia, por outro, o SCENIC recomenda uma individualização da decisão entre colectomia e vigilância apertada tendo em conta os riscos e benefícios das diferentes estratégias.

No que diz respeito aos pseudopólipos inflamatórios, a menos que estes produzam sintomas como hemorragia ou obstrução, não é requerida a sua excisão. A sua presença pode complicar a correta identificação endoscópica de lesões displásicas, sendo que em certos casos é recomendada a realização de biópsia com o intuito de clarificar.

No caso de serem visualizadas estenoses cólicas, que não podem ser ultrapassadas ou que não seja possível a sua biópsia adequada, é necessária a sua ressecção cirúrgica.<sup>72</sup>

## Quimioprevenção

O conceito de quimioprevenção baseia-se na utilização de fármacos que reduzem o risco de malignidade. Existem vários fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da DII, que têm potencial de serem quimiopreventivos com base na sua capacidade a inibir a inflamação. Alguns destes, como 5-ASA e tiopurinas, estão disponíveis há várias décadas. Outros fármacos, incluindo biológicos (antagonista de TNF e anticorpos anti-integrina) ficaram disponíveis mais recentemente. É importante também considerar o papel do ácido ursodesoxicólico para doentes com CU e CEP e também abordar a eficácia de fármacos utilizados para a quimioprevenção de outras patologias, como aspirina, outros AINE's e estatinas.

No que diz respeito à utilização de 5-ASA, entre os quais se incluem a sulfassalazina e a mesalazina, sabe-se que apresentam uma estrutura análoga à da aspirina, conferindo uma capacidade de quimioprevenção em diferentes *pathways*.<sup>73</sup> Quanto ao mecanismo de ação dos 5-ASA, há uma indução da paragem na fase S no ciclo celular, levando a uma maior fidelidade no DNA, reduzindo, assim, a taxa de mutações.<sup>74 75</sup> Há também ainda uma redução da atividade de síntese de óxido nítrico e da produção de radicais de oxigénio, protegendo os doentes do dano provocado por radicais livres.<sup>76</sup> Por um lado, a supressão da via de EGFR e do *c-Myc* leva à apoptose celular; por outro, o *pathway* da Wnt/beta-catenina é modulado e o supressor tumoral

PPAR- $\gamma$  é regulado positivamente para inibir a proliferação celular. Por fim, os 5-ASA inibe o *pathway* de NF- $\kappa$ B e bloqueia tanto o COX-2-dependente como o COX-2-independente de crescimento de células tumorais.<sup>77</sup> Um estudo coorte populacional de Hong Kong que incluiu 2103 doentes com DII (857 com DC e 1246 com CU) demonstrou que não havia redução do risco de malignidade após se proceder ao ajuste da idade, sexo e carga tabágica.<sup>78</sup> Num meta-análise com 17 estudos, verificou-se que a utilização de 5-ASA está associada a uma redução do risco de malignidade em doentes com CU; no entanto, não se verificaram efeitos protetores nos doentes com DC. Esta meta-análise avaliou ainda, o impacto de diferentes tipos e dosagens de 5-ASA quanto ao desenvolvimento de CCR-DII. Mesalazina a uma dose  $\geq 1,2$ g/dia revelou-se mais protetora comparativamente a doses mais baixas. No que diz respeito à sulfassalazina, esta mostrou não apresentar efeito protetor sobre o desenvolvimento de CRC-DII tanto para doses  $\geq 2,0$ g/dia como para doses  $< 2,0$ g/dia.<sup>79</sup> O consenso da ECCO de 2017 e as *guidelines* da BSG reiteram que a utilização de mesalazina pode diminuir a incidência de CCR-DII, no entanto apresentam baixo nível de evidência.<sup>41, 80</sup> Por outro lado, as *guidelines* da ACG defendem que os resultados dos estudos que analisam a utilização destes compostos são inconsistentes, quando ajustados a fatores tidos como confundidores, como é o caso da severidade da inflamação, não preconizando a sua utilização.<sup>81</sup> Sendo assim, é importante estabelecer quando se deve iniciar a terapêutica, quais os grupos de risco que dela beneficiam e quanto tempo de exposição é necessário que os fármacos possam atingir o desejado efeito quimioprotetor.<sup>82</sup>

Quanto às tiopurinas, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, o seu mecanismo de ação é de antagonismo das purinas, interferindo com a síntese de DNA, RNA e proteínas inflamatórias, sendo, portanto, utilizadas para manter os doentes com DII em remissão e, assim, evitar a utilização prolongada de corticóides. Num estudo francês de follow-up de longa duração que incluiu 19486 doentes, verificou-se uma diminuição do risco de desenvolvimento de CCR/displasia de alto grau, em doentes com colite extensa de longa duração sujeitos ao tratamento com tiopurinas, em oposição aos doentes não tratados com tiopurinas (HR = 0,28; IC 95%; 0,09 – 0,89). Contudo, no mesmo grupo de doentes do estudo também se denotou que a administração de tiopurinas está associada a um aumento do risco de desenvolvimentos de doenças linfoproliferativas (HR = 52,5).<sup>83</sup> Numa revisão sistemática com meta-análise, realizada para avaliar a correlação entre o tratamento com tiopurinas e o risco de CCR-DII em doentes com DII, incluíram-se 76999 doentes e demonstrou-se que há um efeito protetor significativo nos doentes com CU (OR = 0,67; IC 95%; 0,45 – 0,98). No entanto, nos doentes com diagnóstico de DC, não se verificou uma redução significativa do risco de desenvolver CCR-DII (OR = 1,06; IC 95%; 0,54 – 2,09).<sup>84</sup> Apesar das tiopurinas constituírem uma forma de diminuição do risco de

CCR-DII, estas podem ter efeitos secundários carcinogénicos. Como resultado desta premissa, o consenso da ECCO de 2017 mantém uma posição neutra a recomendar contra ou a favor da utilização das tiopurinas.<sup>80</sup> De forma semelhante, as *guidelines* da BSG de 2019 consideram que os resultados dos vários estudos que abordam esta relação são inconsistentes.<sup>41</sup>

As estatinas são fármacos amplamente utilizados no tratamento da dislipidemia, no entanto também têm um papel na quimioprevenção para evitar o desenvolvimento de CCR-DII.<sup>85</sup> Estas são inibidoras da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) que traduzem uma redução da síntese de colesterol e promovem a remoção de lipoproteínas com baixa densidade, para além da atividade anti-inflamatória, anti-proliferativa e pró-apoptótica que desempenham. Na verdade, são escassos os estudos que abordam o efeito das estatinas no risco de CCR em doentes com DII. Um estudo mostrou relação entre uso prolongado de estatinas e redução do risco associado ao CCR-DII (OR = 0,07; IC 95%; 0,01 – 0,78) e ao CCR esporádico (OR = 0,49; IC 95%; 0,39 – 0,62).<sup>86</sup> Contudo, um estudo coorte de uma poluição hospitalar do Egipto mostrou não existir diferença no risco de CCR apesar do uso de estatinas.<sup>87</sup> Assim sendo, o efeito quimioprotetor da utilização das estatinas em doentes com DII continua a ser controverso.

No concerne ao papel do ácido usodesoxicólico (UDCA), sabe-se que doentes com diagnóstico de DII e CEP tem um risco 5 a 9 vezes superior de desenvolvimento de CRC comparativamente a doentes que apresentem isoladamente DII.<sup>88</sup> Os elevados níveis de ácidos biliares no cólon pode exercer efeito carcinogénico, resultando na proliferação das células epiteliais cólicas, o que pode conduzir à displasia e ao surgimento de CRC.<sup>89</sup> Os investigadores de um estudo levantaram a hipótese e concluíram comprovando o efeito do UDCA na diminuição do risco de displasia cólica em doentes com DII e CEP (OR = 0,18; IC 95%; 0,05 – 0,61).<sup>90</sup> Por outro lado, numa meta-análise que incluiu 8 estudos, dos quais 5 são observacionais e 3 estudos randomizados controlados, verificou-se não existir um efeito protetor significativo do UDCA para o desenvolvimento de CRC (OR = 0,81; IC 95%; 0,41 – 1,61). Ainda assim, no que diz respeito ao desenvolvimento de neoplasia colorretal avançada (CRC e/ou displasia de alto grau) verificou-se haver um efeito protetor significativo na utilização de UDCA (OR = 0,35; IC 95%; 0,17 – 0,73), constituindo este um resultado consistente entre os estudos abrangidos nesta meta-análise. Concluiu-se, também, que uma baixa dose de UDCA (8-15mg/Kg/dia) está associada a uma diminuição do risco de CCR em aproximadamente 85% dos doentes com DII e CEP.<sup>89</sup>

Vários tumores sólidos como neoplasia do pulmão, mama, pâncreas e do pescoço e CRC estão associados a baixos níveis de ácido fólico/ folato.<sup>91</sup> Nos doentes com DII, este défice de

níveis de folato associa-se a um padrão de malabsorção nutritiva, podendo ser induzido pela patologia, que leva a perdas intestinais, mas também pela administração de sulfassalazina que provoca, competitivamente, inibição da absorção intestinal.<sup>92</sup> Numa meta-análise que inclui 10 estudos com um total de 4517 doentes, verificou-se que a suplementação com ácido fólico tem um efeito protetor contra o desenvolvimento de CCR (HR = 0,58; IC 95%; 0,37 – 0,80).<sup>93</sup> A realização de quimioprevenção com recurso à toma de ácido fólico é exequível face aos baixos custos e à elevada tolerabilidade e segurança subjacente à suplementação.

Relativamente à quimioprevenção com recurso a AINE's, entre os quais, o ácido acetilsalicílico (aspirina), sabe-se que a redução do risco de CCR-DII se associa à inibição do *pathway* da COX-2 e à subsequente hipoprodução de prostaglandinas, que conduz à diminuição da resposta inflamatória.<sup>94</sup> Uma meta-análise de 2016 que incluía 8 estudos com um total de 14917 doentes, não detetou um significativo efeito protetor dos AINE's contra o risco de CCR.<sup>95</sup> Num revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais foram reportados efeitos favoráveis da aspirina quando usada durante longos períodos (risco reduzido em 20% após 5 anos e risco reduzido em 30% após 10 anos) e com aumento da dosagem (100 mg/dia reduz risco em 10%, enquanto que 325 mg/dia reduz o risco em 35%).<sup>96</sup> Contudo, não se podem descuidar as possíveis complicações gastrointestinais produzidas cronicidade de toma de aspirina e outros AINE's.<sup>95</sup>

Os agentes biológicos, como os anti-TNF- $\alpha$ , foram primeiramente utilizados para tratamento de indução em colite severa refratária ao tratamento endovenoso com corticóides.<sup>97</sup> A administração de infliximab, um anti-TNF- $\alpha$ , induz ação anti-mutagénica significativa, apoptose de células inflamatórias, atenuação dos níveis de TNF- $\alpha$ , bem como supressão da acumulação da  $\beta$ -catenina, globalmente contribuindo para a diminuição do risco de desenvolvimento neoplásico.<sup>98</sup> Um estudo dos Países Baixos que incluiu doentes com DII de 78 hospitais, verificou existir efeito quimiopreventivo na utilização de anti-TNF- $\alpha$  (OR = 0,09; IC 95%; 0,01 – 0,68; p=0,02).<sup>99</sup> As *guidelines* atualmente disponíveis não apresentam recomendações a favor ou contra a utilização de anti-TNF- $\alpha$  ou outros agentes biológicos como forma de quimioprevenção.<sup>42</sup>

## Discussão do Caso Clínico

A cronicidade do ciclo de exacerbação e remissão da inflamação é a principal responsável por várias complicações a longo prazo da DII, entre as quais, o CCR. O pilar que leva à diminuição do risco de desenvolvimento de CCR-DII é a vigilância endoscópica. Torna-se, assim, pertinente não só abordar a vigilância, como também referir a sua aplicabilidade a um caso clínico.

Assim sendo, perante o caso clínico descrito, é importante, referir que se trata de uma Doença de Crohn, que caracteristicamente tem uma afetação transmural, podendo também atingir qualquer segmento do trato gastrointestinal.

A doente do caso clínico apresenta uma Colite de Crohn, ou seja, doença de Crohn limitada ao cólon, com diagnóstico definitivo há 6 anos, desde novembro de 2018, mas início de sintomatologia em 2016. A presença de colite extensa, ainda que com evidência de inflamação ligeira mais acentuada no ângulo esplénico, adicionada à idade avançada da doente ao diagnóstico, enquadram-na num grupo de risco intermédio, que remete para a realização de vigilância endoscópica a cada 2/3 anos.

Após introdução farmacológica de metotrexato em janeiro de 2019, por manutenção de clínica de perdas hemáticas nas fezes, protelou-se a realização de estudo endoscópico em 8 a 12 meses para avaliação de resposta endoscópica após escalada terapêutica, realizado em novembro de 2020.

De acordo com as *guidelines* que ditam a realização periódica de vigilância endoscópica 2 a 3 anos após estudo anterior, efetuou nova colonoscopia em janeiro de 2023, onde foi detetada, em área de dois pseudopólipos, uma lesão plana (IIb) não granular de 6mm com ligeira desestruturação do padrão mucoso da porção central, procedendo-se a tatuagem cólica da região para posterior ponderação de realização de ESD/EMR híbrida.

Em março de 2023, após realização de cromoendoscopia com NBI para visualização da lesão plana, decidiu-se proceder à sua excisão em bloco por mucosectomia, tendo o resultado de anatomia patológica revelado lesão com displasia de baixo grau. Neste caso, como se trata de uma lesão não polipóide (plana) de diâmetro inferior a 2 cm, a vigilância deve ser realizada semestralmente no primeiro ano, sendo depois anual.

Tendo em conta a lesão displásica descrita, a doente passa a enquadrar um grupo de risco elevado, o que remete para a realização anual de vigilância endoscópica, após o primeiro ano de vigilância semestral da lesão removida. Como tal, foi realizada novo estudo endoscópico

baixo em setembro de 2023, tendo sido observada área cicatricial regular e sem lesão associada à terapêutica previamente realizada.

A importância da quimioprevenção também pode ser observada na gestão farmacológica da doente, com uma introdução precoce (em 2017) de Mesalazina, numa dose diária otimizada de 3 gramas. Permitindo assim, não só a utilização de um fármaco com bom perfil de segurança, mas também com efeitos anti-inflamatórios e anti-carcinogénicos.

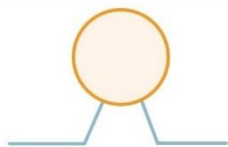
## **Conclusão**

Os estudos realizados nos últimos anos revelaram-se estar na vanguarda para atingir um melhor conhecimento da patogénese de CCR-DII, o que impactou fortemente a definição e implementação de novas estratégias de vigilância endoscópicas, bem como o desenvolvimento de novos fármacos passíveis de serem utilizados na quimioprevenção.

Tendo por base o conhecimento das alterações fisiopatológicas que conduzem ao CCR-DII, pode-se aferir a possibilidade de desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas preventivas e terapêuticas dirigidas. Para além disso, o surgimento de métodos endoscópicos de alta resolução, com a crescente utilização de inteligência artificial, será também importante para a deteção precoce de lesões displásicas e neoplásicas conduzindo à diminuição do risco de CCR-DII.

## Tabelas

**Tabela I** - Classificação de Paris modificada, para a descrição das lesões identificadas no rastreamento do CCR-DII.

| Classificação                                                                                    | Descrição                  | Definição                                                             | Aparência Endoscópica                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Polipóide:</b> Lesão com projeção da mucosa para o lúmen $\geq 2,5$ mm                        |                            |                                                                       |                                                                                       |
| <b>Ip</b>                                                                                        | <b>Pedicular</b>           | Lesão ligada à mucosa por uma haste                                   |    |
| <b>Is</b>                                                                                        | <b>Séssil</b>              | Totalidade da base da lesão contígua com a mucosa                     |    |
| <b>Não Polipóide:</b> Lesão com pequena ( $< 2,5$ mm) ou nenhuma projeção da mucosa para o lúmen |                            |                                                                       |                                                                                       |
| <b>Ila</b>                                                                                       | <b>Superficial Elevada</b> | Lesão com projeção, mas $< 2,5$ mm acima da mucosa                    |    |
| <b>Ilb</b>                                                                                       | <b>Plana</b>               | Lesão sem projeção acima da mucosa                                    |  |
| <b>IIIc</b>                                                                                      | <b>Deprimida</b>           | Lesão com, pelo menos, uma porção deprimida abaixo do nível da mucosa |  |

**Tabela II** – Tabela comparativa de Guidelines Internacionais acerca do tipo de exame a efetuar e que tipo de biópsias se devem realizar na vigilância da DII.

| <b>Guidelines</b>                          | <b>Tipo de exame</b>                                                                                                                            | <b>Biópsias: Aleatórias vs Dirigidas</b>                                                                                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BSG</b> Guideline (2019)                | Recomendado alta definição<br>Se definição standard, é recomendada CE clássica<br>Se alta definição, é sugerido CE clássica<br>NBI não sugerido | Recomendação: biópsias dirigidas                                                                                                       |
| <b>AGA</b> Clinical Practice Update (2021) | Endoscópio com alta definição<br>CE deve ser considerada em todas<br>CE virtual é uma alternativa aceitável se alta definição                   | Biópsias aleatórias se apenas luz branca e todos os doentes com CEP ou hx de displasia<br>Biópsias dirigidas se CE clássica ou virtual |
| <b>SCENIC</b> consensus (2015)             | Recomendado endoscópio de alta definição<br>Se definição standard, recomendada CE clássica<br>Se alta definição, sugerida CE clássica           | Sem consenso                                                                                                                           |
| <b>ECCO</b> Guideline (2023)               | Colonoscopia de luz branca de alta definição, CE clássica ou CE virtual                                                                         | Biópsias dirigidas<br>Biópsias aleatórias em alto risco (CEP ou hx de displasia)                                                       |

CE: Cromoendoscopia; CEP: Colangite Esclerosante Primária; hx: história; NBI: Narrow Band Imaging;

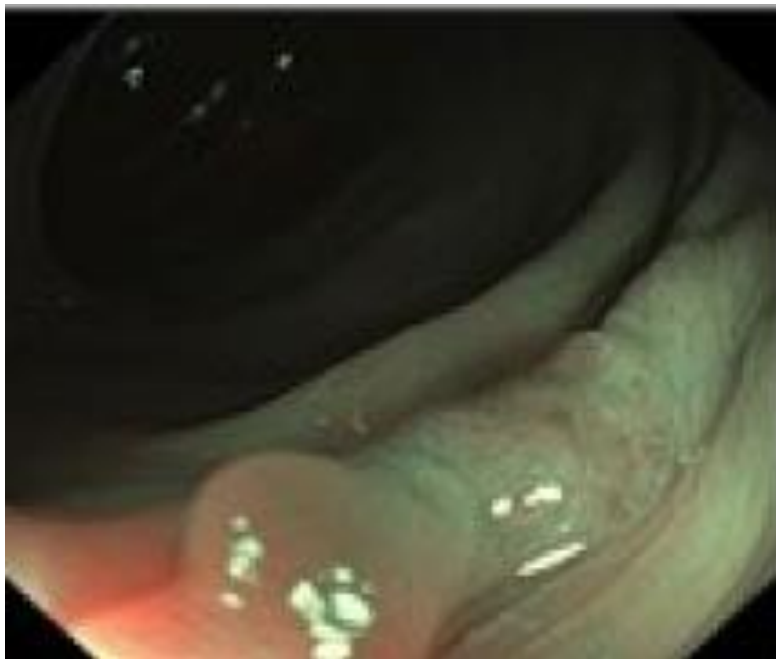
**Tabela III** – Tabela de estratificação de risco displásico conjugada com vigilância endoscópica periódica.

| Endoscopia de vigilância: 8 anos após início de sintomas em todos os doentes com DII                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Risco Baixo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colite a afetar &lt; 50% do cólon</li> <li>Colite extensa com evidência de inflamação ligeira em endoscopia ou histologia</li> </ul>                       | <p><b>Risco Intermédio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colite extensa com evidência de inflamação ligeira a moderada em endoscopia ou histologia</li> <li>CCR em familiar de 1.º grau com &gt; 50 anos</li> </ul> | <p><b>Risco Elevado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colite extensa com evidência de inflamação severa em endoscopia e/ou histologia</li> <li>CCR em familiar de 1.º grau com &lt; 50 anos</li> <li>CEP**</li> <li>Estenose cólica nos últimos 5 anos</li> <li>Displasia nos últimos 5 anos</li> </ul> |
| <p><b>Importante:</b> considerar fatores de risco adicionais (idade de diagnóstico e sexo masculino); a colonoscopia de vigilância deve ser feita idealmente num período de remissão inflamatória (clínica e analítica)</p> |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Vigilância Endoscópica:</b><br/>a cada 5 anos</p>                                                                                                                                                                     | <p><b>Vigilância Endoscópica:</b><br/>a cada 2/3 anos</p>                                                                                                                                                                        | <p><b>Vigilância Endoscópica:</b><br/>anualmente</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |

DII: Doença Inflamatória Intestinal; CCR: Cancro colorretal; CEP: Colangite Esclerosante Primária;

\*\* Após o diagnóstico de CEP, a vigilância é impreterivelmente anual.

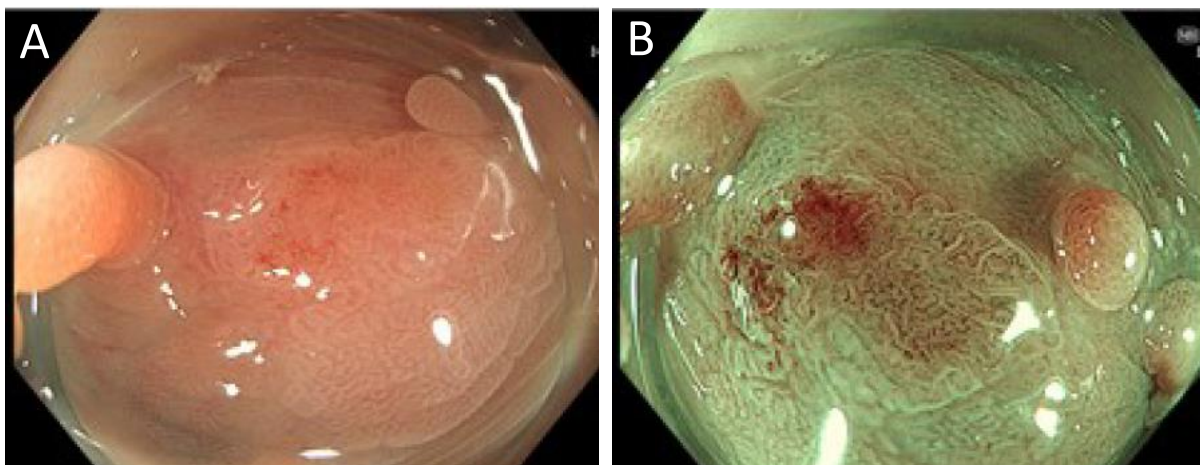
## Figuras



**Figura 1** – Colonoscopia de luz branca de AD: lesão plana não granular, IIa, com cerca de 9 mm sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.



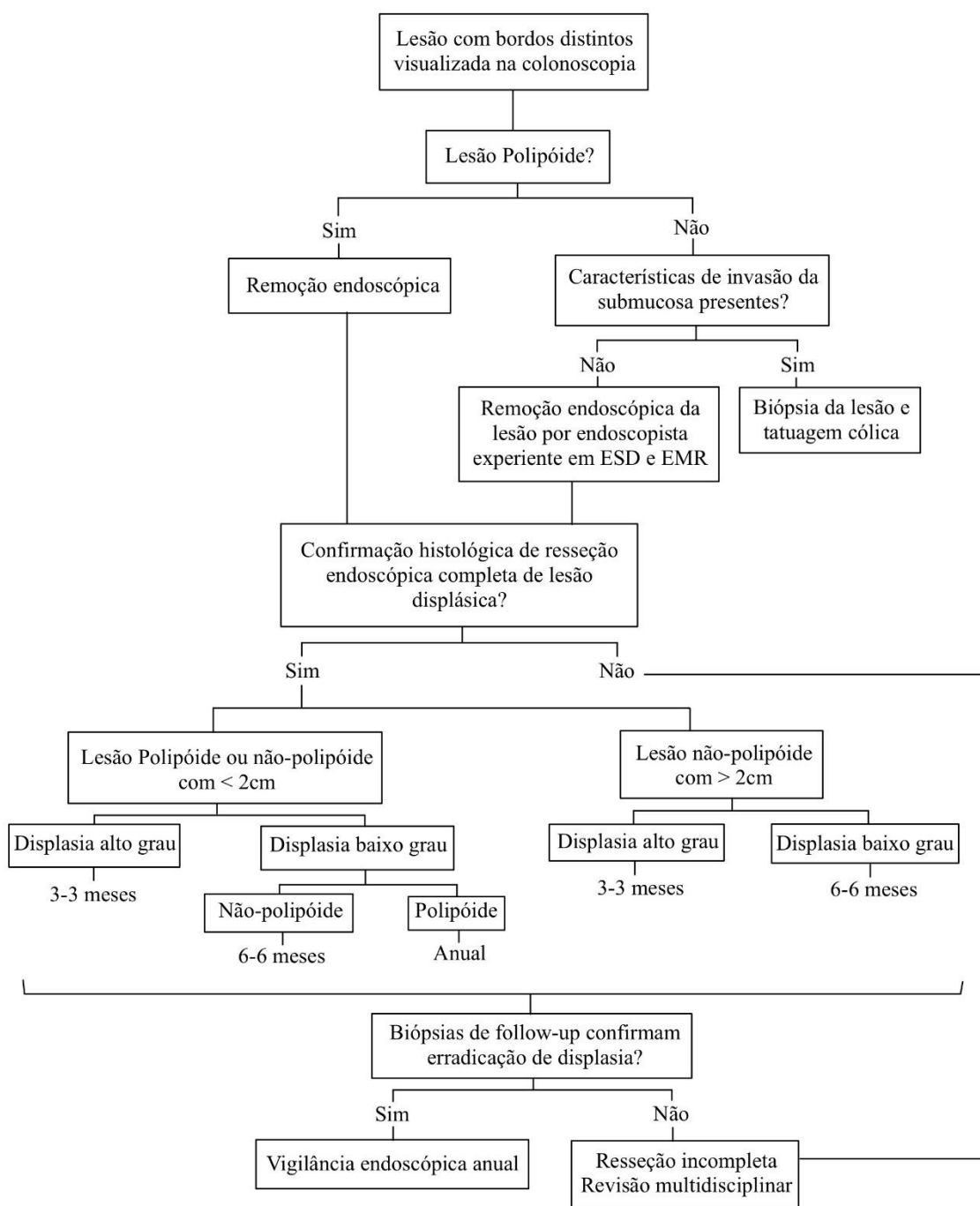
**Figura 2** – Colonoscopia de luz branca de AD: tatuagem cólica de lesão plana não granular, IIa, com cerca de 9 mm sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.



**Figura 3** – Imagens endoscópicas da lesão plana não granular de 9 mm, IIa, localizada entre dois pseudopólipos, com recurso a colonoscopia de luz branca de AD (A) e cromoendoscopia virtual com NBI (B).



**Figura 4** – Colonoscopia de luz branca de AD: elevação da submucosa de lesão plana não granular de 9mm, IIa, sugestiva de lesão displásica inserida em área de pseudopólipos.



ESD: Dissecção Submucosa Endoscópica; EMR: Ressecção Mucosa Endoscópica;

**Figura 5** – Fluxograma de abordagem endoscópica de lesões visíveis observadas durante a realização de vigilância endoscópica da DII.

## Bibliografia

1. Mignini I, Ainora ME, Di Francesco S, *et al.* Tumorigenesis in Inflammatory Bowel Disease: Microbiota-Environment Interconnections. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12)
2. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, *et al.* Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-99
3. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, *et al.* Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-81 e1; quiz e13-4
4. Burke KE, Naylor J, Campbell EJ, *et al.* Interval Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Guideline Adherence. *Dig Dis Sci*. 2020;65(1):111-8
5. Soderlund S, Granath F, Brostrom O, *et al.* Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1697-703
6. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, *et al.* Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a population-based study (1976-2008). *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2247-51
7. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35
8. Wheat CL, Clark-Snustad K, Devine B, *et al.* Worldwide Incidence of Colorectal Cancer, Leukemia, and Lymphoma in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1632439
9. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al.* Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6
10. Nowacki TM, Bruckner M, Eveslage M, *et al.* The risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):492-501
11. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35(11):1590-2
12. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336(8711):357-9
13. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35(7):950-4
14. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(4):383-90
15. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1643-9
16. Braden B, Halliday J, Aryasingha S, *et al.* Risk for colorectal neoplasia in patients with colonic Crohn's disease and concomitant primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):303-8
17. Samadder NJ, Valentine JF, Guthery S, *et al.* Family History Associates With Increased Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1807-13 e1
18. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287(1):G7-17
19. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-30 e3
20. Lee HJ, Park JM, Han YM, *et al.* The role of chronic inflammation in the development of gastrointestinal cancers: reviewing cancer prevention with natural anti-inflammatory intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):129-39

21. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807-16
22. Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1177-90 e3
23. Yaeger R, Shah MA, Miller VA, *et al*. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;151(2):278-87 e6
24. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1441-52
25. Lucafo M, Curci D, Franzin M, Decorti G, Stocco G. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Colorectal Cancer: An Overview From Pathophysiology to Pharmacological Prevention. *Front Pharmacol*. 2021;12:772101
26. Li Y, de Haar C, Chen M, *et al*. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut*. 2010;59(2):227-35
27. Jiang W, Su J, Zhang X, *et al*. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res*. 2014;63(11):943-50
28. Razi S, Baradaran Noveiry B, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment. *Cytokine*. 2019;116:7-12
29. Tilg H, Adolph TE, Gerner RR, Moschen AR. The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(6):954-64
30. Tomkovich S, Dejea CM, Winglee K, *et al*. Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1699-712
31. Mahmoud R, Shah SC, Ten Hove JR, *et al*. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1333-44 e3
32. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, *et al*. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(3):265-8
33. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc*. 2007;65(7):998-1004
34. Bye WA, Ma C, Nguyen TM, *et al*. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(12):1801-9
35. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, *et al*. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(3):639-51 e28
36. Bisschops R, Bessissow T, Dekker E, *et al*. Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):1100-6 e1
37. Iacucci M, McQuaid K, Gui XS, *et al*. A multimodal (FACILE) classification for optical diagnosis of inflammatory bowel disease associated neoplasia. *Endoscopy*. 2019;51(2):133-41
38. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, *et al*. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1030-8
39. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, *et al*. Incidence of Interval Colorectal Cancer Among Inflammatory Bowel Disease Patients Undergoing Regular Colonoscopic Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1656-61
40. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(3):1043-51 e4

41. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106
42. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, *et al.* ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(6):827-54
43. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, *et al.* IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut.* 2016;65(9):1447-55
44. Choi CH, Rutter MD, Askari A, *et al.* Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(7):1022-34
45. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, *et al.* Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):350-5
46. Buchner AM, Shahid MW, Heckman MG, *et al.* High-definition colonoscopy detects colorectal polyps at a higher rate than standard white-light colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(4):364-70
47. Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4148-57
48. Colorectal cancer prevention: colonoscopic surveillance in adults with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London 2022.
49. Picco MF, Pasha S, Leighton JA, *et al.* Procedure time and the determination of polypoid abnormalities with experience: implementation of a chromoendoscopy program for surveillance colonoscopy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(9):1913-20
50. Na SY, Moon W. Recent advances in surveillance colonoscopy for dysplasia in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc.* 2022;55(6):726-35
51. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de Miguel C, *et al.* Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):840-8
52. Lewis JD, Cross RK, Long M, *et al.* High Degree of Practice Variability in Colonic Dysplasia Surveillance for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(8):1289-92
53. Coelho-Prabhu N, Bruining DH, Faubion WA, *et al.* A 1-Year Cross-sectional Inflammatory Bowel Disease Surveillance Colonoscopy Cohort Comparing High-definition White Light Endoscopy and Chromoendoscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(5):594-602
54. Hu AB, Burke KE, Kochar B, Ananthakrishnan AN. Yield of Random Biopsies During Colonoscopies in Inflammatory Bowel Disease Patients Undergoing Dysplasia Surveillance. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(6):779-86
55. Kiesslich R. SCENIC update 2021: Is chromoendoscopy still standard of care for inflammatory bowel disease surveillance? *Gastrointest Endosc.* 2022;95(1):38-41
56. Leong RW, Ooi M, Corte C, *et al.* Full-Spectrum Endoscopy Improves Surveillance for Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1337-44 e3
57. Nunez-Rodriguez H, Diez-Redondo P, Perez-Miranda M, *et al.* Role of Full-spectrum Endoscopy in Colorectal Cancer Screening: Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(3):191-6
58. Aihara H, Tajiri H, Suzuki T. Application of autofluorescence endoscopy for colorectal cancer screening: rationale and an update. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:971383
59. Vleugels JLA, Rutter MD, Ragunath K, *et al.* Chromoendoscopy versus autofluorescence imaging for neoplasia detection in patients with longstanding ulcerative colitis (FIND-UC): an

international, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(5):305-16

60. Li CQ, Xie XJ, Yu T, *et al*. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1391-6

61. Lim LG, Neumann J, Hansen T, *et al*. Confocal endomicroscopy identifies loss of local barrier function in the duodenum of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(5):892-900

62. Ohmiya N, Horiguchi N, Tahara T, *et al*. Usefulness of confocal laser endomicroscopy to diagnose ulcerative colitis-associated neoplasia. *Dig Endosc*. 2017;29(5):626-33

63. Hlavaty T, Huorka M, Koller T, *et al*. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):680-9

64. Nishiyama S, Oka S, Tanaka S, *et al*. Clinical usefulness of endocytoscopy in the remission stage of ulcerative colitis: a pilot study. *J Gastroenterol*. 2015;50(11):1087-93

65. Yao H, Najarian K, Gryak J, *et al*. Fully automated endoscopic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(3):728-36 e1

66. Gottlieb K, Requa J, Karnes W, *et al*. Central Reading of Ulcerative Colitis Clinical Trial Videos Using Neural Networks. *Gastroenterology*. 2021;160(3):710-9 e2

67. Iacucci M, Cannatelli R, Parigi TL, *et al*. A virtual chromoendoscopy artificial intelligence system to detect endoscopic and histologic activity/remission and predict clinical outcomes in ulcerative colitis. *Endoscopy*. 2023;55(4):332-41

68. Yamamoto S, Kinugasa H, Hamada K, *et al*. The diagnostic ability to classify neoplasias occurring in inflammatory bowel disease by artificial intelligence and endoscopists: A pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(8):1610-6

69. Ahmad HA, East JE, Panaccione R, *et al*. Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease Endoscopy: Implications for Clinical Trials. *J Crohns Colitis*. 2023;17(8):1342-53

70. Chen W, Zhang YL, Zhao Y, *et al*. Endoscopic resection for non-polypoid dysplasia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(4):1534-43

71. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343(8889):71-4

72. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice C, Shergill AK, Lightdale JR, *et al*. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1101-21 e1-13

73. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):202-9

74. Gasche C, Goel A, Natarajan L, Boland CR. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells. *Cancer Res*. 2005;65(10):3993-7

75. Luciani MG, Campregher C, Fortune JM, Kunkel TA, Gasche C. 5-ASA affects cell cycle progression in colorectal cells by reversibly activating a replication checkpoint. *Gastroenterology*. 2007;132(1):221-35

76. Mantena SK, Unnikrishnan MK, Joshi R, *et al*. In vivo radioprotection by 5-aminosalicylic acid. *Mutat Res*. 2008;650(1):63-79

77. Stolfi C, Pellegrini R, Franze E, Pallone F, Monteleone G. Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4434-9

78. Mak JWY, So J, Tang W, *et al*. Cancer risk and chemoprevention in Chinese inflammatory bowel disease patients: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(3):279-86

79. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):1031-45

80. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70
81. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413
82. Sebastian S, Hernandez V, Myrelid P, *et al.* Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):5-18
83. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166-75 e8
84. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, Li XT, Zhang HJ. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):318-31
85. Dobrzycka M, Szychalski P, Lachinski AJ, *et al.* Statins and Colorectal Cancer - A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):255-62
86. Samadder NJ, Mukherjee B, Huang SC, *et al.* Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use. *Cancer*. 2011;117(8):1640-8
87. Shah SC, Glass J, Giustino G, *et al.* Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019;13(1):54-61
88. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(1):48-54
89. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV, Jr., Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1631-8
90. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, *et al.* Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):89-95
91. Wien TN, Pike E, Wisloff T, *et al.* Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000653
92. Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ. Role of sulphasalazine in the aetiology of folate deficiency in ulcerative colitis. *Gut*. 1981;22(6):456-61
93. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):247-53
94. Schror K. Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(4-5):473-84
95. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Does aspirin or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use prevent colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3679-86
96. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol*. 2020;31(5):558-68
97. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84

98. Kim YJ, Hong KS, Chung JW, Kim JH, Hahm KB. Prevention of colitis-associated carcinogenesis with infliximab. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(10):1314-33
99. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, *et al*. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):319-28

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

