



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Sérgio Agostinho Xavier Azevedo

O papel da via serreada na carcinogénese colo-rectal

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sérgio Agostinho Xavier Azevedo

O papel da via serreada na carcinogénese colo-rectal

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Anatomia Patológica

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Fátima Carneiro

De acordo com as normas de submissão da Revista Científica:

Arquivos de Medicina

Abril, 2011

FMUP

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Sérgio Agostinho Xavier Azevedo

Endereço electrónico: sxazevedo@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 917097921

Número do Bilhete de Identidade: 12969243

Título da Monografia: O papel da via serreada na carcinogénese colo-rectal

Orientador: Maria de Fátima Machado Henriques Carneiro

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto: Anatomia Patológica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 11/04/2011

Assinatura: _____

Sérgio Azevedo

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Sérgio Agostinho Xavier Azevedo, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801093, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 11/04/2011

Assinatura: _____

Sérgio Azevedo

Título: O papel da via serrada na carcinogénese colo-rectal

Título abreviado: Via serrada e carcinoma colo-rectal

Title: Role of the serrated pathway in colorectal carcinogenesis

Running title: Serrated pathway and colorectal carcinoma

Sérgio Agostinho Xavier Azevedo, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Avenida da Trindade 290 Ferreiró

4480-250 Vila do Conde

917097921

sxazevedo@gmail.com

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a disponibilidade e as críticas oportunas da orientadora, a Professora Fátima

Carneiro, na elaboração deste texto e o contributo da Dra. Helena Baldaia na selecção das fotografias.

Contagem de palavras

Resumo – 126

Abstract – 116

Texto principal – 4445

RESUMO

O carcinoma colo-rectal é uma das neoplasias malignas mais comuns em termos de incidência e mortalidade, em Portugal e no Mundo Ocidental. São reconhecidos vários mecanismos moleculares associados à carcinogénese colo-rectal esporádica, nomeadamente a instabilidade cromossómica, a instabilidade de microssatélites e, mais recentemente, a instabilidade epigenética (também designada por fenótipo *CIMP*). Do ponto de vista morfológico reconhecem-se duas vias principais, a adenomatosa e a serreada, associadas, respectivamente, a instabilidade cromossómica e instabilidade de microssatélites (com ou sem fenótipo *CIMP*). Neste trabalho apresenta-se uma revisão das características morfológicas e moleculares das lesões precursoras da via serreada (pólipos hiperplásicos, pólipos/ adenomas serreados sésseis, pólipos/ adenomas serreados tradicionais, pólipos mistos), da relação entre estas e o carcinoma colo-rectal e das implicações práticas para o rastreio e tratamento dos doentes.

Palavras-chave – adenoma/ pólipo adenomatoso, via serreada, pólipo hiperplásico, pólipo/ adenoma serreado séssil, pólipo/ adenoma serreado tradicional, carcinoma colo-rectal.

ABSTRACT

Colorectal carcinoma is one of the most common malignant neoplasms in terms of incidence and mortality in Portugal and the Western World. Multiple molecular mechanisms are associated with sporadic colorectal carcinogenesis, including chromosomal instability, microsatellite instability and, more recently, epigenetic instability (also called CIMP phenotype). From the morphological point of view are considered two main pathways, adenomatous and serrated, respectively associated with chromosomal instability and microsatellite instability (with or without CIMP phenotype). This paper reviews the morphological and molecular characteristics of the precursor lesions of serrated pathway (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas/ polyps, traditional serrated adenomas/ polyps, mixed polyps), the relationship between these lesions and colorectal carcinoma and practical implications for screening and treatment of patients.

Key words – adenoma/ adenomatous polyp, serrated pathway, hyperplastic polyp, sessile serrated adenoma/ polyp, traditional serrated adenoma/ polyp, colorectal neoplasms.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAL E MÉTODOS	8
LESÕES SERREADAS DO CÓLON	9
Pólipos hiperplásicos	9
Pólipos/ adenomas serreados sésseis	10
Pólipos/ adenomas serreados tradicionais	11
Pólipos mistos	12
ALTERAÇÕES MOLECULARES	13
Mutação dos genes <i>BRAF</i> e <i>KRAS</i>	13
Fenótipo <i>CIMP</i>	14
Instabilidade de microssatélites	14
COMPARAÇÃO VIA SERREADA/ADENOMATOSA	16
POLIPOSE HIPERPLÁSICA/ POLIPOSE SERREADA (OMS)	17
MANEJO DOS DOENTES	20
PERSPECTIVAS FUTURAS	23
REFERÊNCIAS	24
QUADROS E FIGURAS	29
ANEXO 1 – INSTRUÇÕES AOS AUTORES	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCR	Carcinoma colo-rectal
<i>CIMP</i>	<i>CpG island methylation phenotype</i>
<i>CIMP-H</i>	<i>CpG island methylation phenotype – high</i>
<i>CIMP-L</i>	<i>CpG island methylation phenotype – low</i>
DII	Doença inflamatória intestinal
<i>MMR</i>	<i>mismatch repair genes</i>
<i>MSI-H</i>	<i>microsatellite instability – high</i>
<i>MSI-L</i>	<i>microsatellite instability – low</i>
<i>MSS</i>	<i>microsatellite stable</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar
P/ASS	Pólipo/ adenoma serreado séssil
P/AST	Pólipo/ adenoma serreado tradicional
SPH	Síndrome de polipose hiperplásica

INTRODUÇÃO

O carcinoma colo-rectal (CCR) constitui um importante problema de Saúde Pública no Ocidente, onde a incidência tem vindo a aumentar progressivamente (1). Mundialmente, o CCR constitui a terceira neoplasia maligna mais frequente e a quarta causa de morte por cancro, contribuindo para cerca de 1,2 milhões de novos casos diagnosticados e 600 000 mortes por ano (1).

Entre 60% (2) a 80% (3) dos casos de CCR desenvolvem-se através da designada via adenomatosa que se caracteriza pela acumulação de alterações moleculares ao longo do processo de transformação maligna com expressão morfológica sequencial de lesões que compreendem focos de criptas aberrantes, adenomas com displasia de baixo grau, adenomas com displasia de alto grau e, finalmente, adenocarcinomas (2,3). A alteração molecular mais precoce consiste na mutação somática do gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*), um elemento da via de sinalização Wnt, à qual se sucedem mutações nos genes *KRAS* e *P53*, entre muitos outros (4).

Esta via de cancerização (mucosa normal – adenoma - carcinoma) verifica-se predominantemente em carcinomas colo-rectais esporádicos, mas também é característica da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), uma doença hereditária, de transmissão autossómica dominante, causada na maior parte dos casos por uma mutação germinativa no gene *APC*, caracterizada pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon com risco de transformação maligna de 100% (5).

Na via de cancerização designada como “adenomatosa”, as lesões precursoras (adenomas) são susceptíveis de identificação endoscópica, permitindo o estabelecimento de programas de prevenção secundária do CCR através do rastreio endoscópico para identificação e exérese dos adenomas/ pólipos adenomatosos (6).

Mais recentemente tem sido desenvolvido o conceito de cancerização colo-rectal pela via “serreada” e de acordo com os dados disponíveis contribui para 15% a 35% dos CCRs (2,3,7,8).

Importa também referir a existência de outra forma hereditária de CCR (além da PAF) que corresponde à Síndrome de Lynch causada por mutações germinativas em genes do sistema *MMR* (*mismatch repair genes*), de que se destacam os genes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, entre outros (9,10).

Este trabalho tem como objectivo principal compreender o papel da via serrada na carcinogénese colo-rectal. Especificamente, pretende analisar as características morfológicas e moleculares das lesões serradas do cólon, avaliar a relação entre essas lesões e o CCR e avaliar as implicações práticas do conhecimento nesta área para o rastreio do CCR e tratamento dos doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão baseia-se na revisão narrativa da literatura. A selecção inicial dos estudos foi feita com base nos *abstracts*. Com o objectivo de reunir uma grande parte da informação publicada, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre os anos 2000 e 2010, escritos em língua inglesa ou portuguesa, referentes a estudos com dados apropriados aos objectivos desta revisão. Foram excluídos estudos sem dados relacionados com o âmbito temático desta revisão e aqueles em não foi possível aceder ao texto integral.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados online da PubMed/MEDLINE [<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] com os seguintes termos: “*serrated pathway AND (colorectal cancer OR colorectal carcinoma)*”. A pesquisa devolveu 93 artigos indexados. Utilizaram-se outros artigos não apresentados pela pesquisa, mas que pela sua relevância foram considerados neste texto. No total, foram consultados 46 artigos (originais e de revisão) e o livro da classificação dos tumores do tubo digestivo da Organização Mundial de Saúde de 2010.

LESÕES SERREADAS DO CÓLON

As lesões serreadas do cólon foram inicialmente descritas por Torlakovic e Snover em 1996 e definidas como um “conjunto de lesões com configuração das criptas em dente de serra originalmente diagnosticados como pólipos hiperplásicos” (11).

A nomenclatura das lesões serreadas do cólon tem sido alvo de uma grande controvérsia na literatura, com várias propostas de classificação. Esta panóplia de classificações deve-se em parte à falta de critérios uniformes para a classificação destas lesões, assim como à baixa reprodutibilidade inter e intra-observador(es) (12,13). O facto de algumas destas lesões serem sésseis, torna-as facilmente imperceptíveis na endoscopia devido à presença de muco ou má preparação intestinal (14).

A arquitectura serreada (em parte ou na totalidade) é um elemento comum a todas as lesões (8,15,16). Seguidamente são apresentadas as principais lesões serreadas e as diferentes propostas de classificação, dando-se destaque à classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicada em 2010 (5).

Pólipos hiperplásicos

Os pólipos hiperplásicos são considerados, de entre todas as lesões serreadas do cólon, as mais inócuas (2). Correspondem a 80-90% das lesões serreadas (3,15,17). Ocorrem em todo o cólon mas são mais comuns no cólon distal e no recto (8,16,18,19). Macroscopicamente são lesões sésseis ou ligeiramente elevadas com um diâmetro geralmente inferior a 5 mm (15). Microscopicamente são caracterizados por criptas alongadas com arquitectura serreada na metade superior das mesmas (figura 1A) (16). A zona proliferativa permanece na porção inferior da cripta, estendendo-se no entanto mais do que o habitual, ocupando mais de metade da altura da cripta (8,16). Contudo, as células continuam a sua maturação em direcção à superfície (18). O aumento da proliferação, bem como a inibição da morte celular programada (apoptose) são responsáveis pelo aspecto serreado destas lesões (2,8,17). Os pólipos hiperplásicos são subdivididos em três subtipos com base no seu padrão de crescimento e nas características celulares (padrão morfológico e padrão de expressão de mucinas) (5,20).

Foram descritos três subtipos:

- Pólipos hiperplásicos do tipo microvesicular: apresentam arquitectura serreada proeminente e as células têm citoplasma claro e microvesicular. São o subtipo mais frequente e representam os pólipos hiperplásicos “típicos” do cólon distal (2,5,18).

- Pólipos ricos em células caliciformes: são compostos predominantemente por células caliciformes e a serreação é mais subtil do que nos pólipos do tipo microvesicular (2,3,5).

- Pólipos pobres em mucina: são os mais raros, têm uma arquitectura micropapilar, o núcleo pode ser hiper cromático e têm caracteristicamente infiltrado inflamatório na lâmina própria (2,5,21).

Na prática, dada a dificuldade em distinguir os diferentes subtipos e uma vez que a relevância clínica desta subclassificação não está demonstrada, a OMS não recomenda a sua aplicação na rotina de diagnóstico (5).

A maioria dos pólipos hiperplásicos não apresenta potencial de malignidade (16). Contudo, existe evidência de que os do subtipo microvesicular, particularmente os localizados no cólon proximal e os de grandes dimensões, podem corresponder a lesões que precedem a formação de pólipos/ adenomas serreados sésseis (descritos adiante), tendo por isso um risco de cancerização que deve ser valorizado (16,19,20).

Pólipos/ adenomas serreados sésseis (P/ASS)

Contrariamente às restantes lesões serreadas, os pólipos/ adenomas serreados sésseis são mais frequentes no cólon proximal e têm geralmente mais de 5 mm (15). Correspondem a cerca de 18-22% das lesões serreadas do cólon (21). Representam entre 3% a 9% de todos os pólipos do cólon (14,22). Endoscopicamente são sésseis, macios e amarelados. Frequentemente não são identificados devido à presença de muco sobreposto (23). As novas técnicas endoscópicas, como a vídeo-endoscopia de alta resolução e a cromoendoscopia têm vindo a permitir uma melhor visualização destas lesões (12,14,24,25). No cólon distal tendem a ser polipóides (16). O diagnóstico histológico é essencialmente baseado nas características morfológicas da lesão (figura 1B): criptas ramificadas, dilatação da base das criptas e formação de criptas com morfologia especial (L ou T invertido) (8,15,21). Estas criptas podem ultrapassar a muscularis mucosae (2,16,18) [aspecto designado por alguns autores como pseudoinvasão (15)]. Estas características são acompanhadas pela presença de

células maduras com fenótipo de células caliciformes ou de células foveolares gástricas na base das criptas (26). Assim, é essencial para o diagnóstico destas lesões que a zona basal da mucosa seja avaliada cuidadosamente (15).

Os P/ASS não possuem displasia no estadio inicial de desenvolvimento, mas podem adquirir essa característica ao longo da progressão neoplásica (figura 1C) (19,23).

O risco de malignização destas lesões ainda não foi quantificado, mas existe evidência de que a sua presença está associada a um aumento de risco de adenocarcinoma serreado (figura 1E), particularmente no caso de indivíduos do género feminino, de lesões com grandes dimensões e em localização proximal (8,17,20,23,25).

Esta lesão satisfaz os critérios de lesão pré-cancerosa definida pela *National Cancer Institute-sponsored Conference on Precancer* (Quadro 1) (27).

Pólipos/ adenomas serreados tradicionais (P/AST)

Os pólipos/ adenomas serreados tradicionais ocorrem em todo o cólon, predominam à esquerda, possuem normalmente uma forma pediculada mas também podem ser planos ou ligeiramente elevados (2,13). Geralmente têm mais de 10 mm de diâmetro e apresentam aspecto endoscópico cerebriforme ou em “pétala” (15,23). Correspondem a 0,6 a 1,3% das lesões serreadas (18). Microscopicamente (figura 1D) apresentam lesões de displasia/ neoplasia intraepitelial, o padrão de crescimento ocorre da base da cripta em direcção à superfície, têm morfologia serreada e não apresentam dilatação, horizontalização ou ramificação das criptas (2,21). Tipicamente apresentam criptas ectópicas, o que cria um padrão de crescimento complexo, o citoplasma é hipereosinofílico e há estratificação nuclear (2,16).

Estas lesões podem desenvolver-se a partir de pólipos hiperplásicos ou pólipos/ adenomas serreados sésseis, ou podem desenvolver-se de novo (16).

Pólipos mistos

Os pólipos mistos são combinações de adenomas convencionais (tubulares, tubulovilosos (figura 1F), vilosos) com diferentes graus de displasia/ neoplasia intraepitelial e lesões serradas (15,16). Existem diferentes formas de pólipos mistos de acordo com os seus componentes: P/ASS e adenoma convencional, P/AST e adenoma convencional ou pólipo hiperplásico e adenoma (15,16). Estas lesões tendem a ocorrer no cólon proximal, têm normalmente mais de 5 mm e apresentam displasia (15). Não está esclarecido se estas lesões se desenvolvem a partir de pólipos hiperplásicos pré-existentes ou se os componentes hiperplásico e displásico resultam de processos independentes (3). É frequente encontrarem-se nos P/ASS áreas com características típicas de pólipo hiperplásico (8).

À designação de pólipo misto deve ser acrescentada a descrição dos componentes da lesão entre parêntesis (16,17,20).

Uma perspectiva ligeiramente diferente é apresentada na nova classificação da OMS que propõe que os designados “pólipos mistos” sejam considerados como P/ASS com displasia (5).

ALTERAÇÕES MOLECULARES

As lesões serreadas do cólon apresentam características que as distinguem dos adenomas convencionais, e que as relacionam com o adenocarcinoma serreado (18,20,28).

No plano molecular, as principais alterações que caracterizam a via serreada de carcinogénese colorrectal são as mutações dos genes *BRAF* e *KRAS*, a metilação de múltiplos promotores de genes por fenómenos epigenéticos e a instabilidade de microssatélites. (3,5,19-21).

Mutação dos genes *BRAF* e *KRAS*

Estes genes representam componentes da via de sinalização *RAS/RAF/MAPK*, envolvida na regulação da proliferação celular do tubo digestivo (8). As mutações resultam na activação contínua do gene, conduzindo a um estado de proliferação celular autónoma, sem controlo (8).

A mutação *BRAF V600E* é encontrada em focos de criptas aberrantes, pólipos hiperplásicos do tipo microvesicular e P/ASS, tendo sido demonstrado que existe um forte associação entre o diagnóstico histológico de P/ASS e a presença da mutação *BRAF* (29-31). Quando a mutação *BRAF* está presente num CCR, a sua presença está fortemente associada a instabilidade de microssatélites e ao fenótipo *CIMP* (19,32). A presença da mutação *BRAF V600E* suporta também a interpretação de que se trata de um caso esporádico (31).

Apesar de a via serreada com mutação *BRAF* ser predominante (cerca de 70% dos adenocarcinomas serreados esporádicos), uma segunda via está associada à mutação do gene *KRAS* (19). A mutação *KRAS* é encontrada em 37% dos casos de pólipos hiperplásicos, particularmente os do subtipo rico em células caliciformes (8,15), bem como em P/AST (8,16). Os CCRs que se desenvolvem por esta via, usualmente designada como via serreada tradicional, parecem ter um pior prognóstico que aqueles que se desenvolvem pela via serreada séssil (19,21).

As mutações *BRAF* e *KRAS* nas lesões serreadas do cólon são mutuamente exclusivas (2,3,8,19,23).

Fenótipo CIMP (*CpG island methylation phenotype*)

A metilação anormal dos promotores de genes supressores tumorais, por um mecanismo epigenético, representa um mecanismo associado à carcinogénese colo-rectal. 30 a 50% dos CCRs apresentam evidência deste fenótipo molecular (8,23).

Na via serrada, a metilação das ilhas *CpG* ocorre numa fase precoce da carcinogénese, com a presença desta alteração em focos de criptas aberrantes, pólipos hiperplásicos e na mucosa cólica normal adjacente às lesões serradas (8,21,33). Consideram-se duas formas deste fenótipo: *CIMP-H* (*CpG island methylation phenotype – high*) e *CIMP-L* (*CpG island methylation phenotype – low*) (8,21,23). Os carcinomas *CIMP-H* localizam-se mais frequentemente no cólon direito, apresentam características histológicas de carcinoma mucinoso ou pouco diferenciado e, frequentemente, apresentam instabilidade de microssatélites e mutação *BRAF* (2).

Os genes frequentemente alterados por este mecanismo incluem o *hMLH1*, *MGMT*, *p16/CDKN2A* e *EPHB2* (8).

Instabilidade de microssatélites

A instabilidade de microssatélites foi inicialmente descrita em indivíduos com Síndrome de Lynch. Nestes doentes verifica-se a ocorrência de mutações germinativas em genes envolvidos na reparação do DNA (*MMR*, *mismatch repair genes*), mais frequentemente os genes *hMLH1* e *hMSH2*. A perda destes genes conduz a um estado hipermutável no qual ocorrem erros na reparação de defeitos da replicação de sequências de DNA simples e repetitivas, os microssatélites (4).

A maioria das sequências de microssatélites estão em regiões não codificantes do genoma (8).

Contudo, algumas sequências localizam-se em regiões codificantes ou regiões promotoras de genes envolvidos na regulação da proliferação celular, como por exemplo no *BCL2* e no gene que codifica o receptor tipo II do TGF- β (19,23).

A instabilidade de microssatélites que ocorre nos casos esporádicos resulta da perda funcional do gene *hMLH1* por um fenómeno epigenético, em que se verifica metilação do seu promotor, sendo extremamente rara a ocorrência de alterações em outros genes *MMR* (9,28,34).

Os adenocarcinomas que se desenvolvem pela via serreada apresentam, na sua maioria, níveis elevados de instabilidade de microssatélites (*MSI-H, microsatellite instability - high*) (8,17,28). Estes adenocarcinomas localizam-se geralmente no lado direito do cólon e, quando esporádicos, estão associados a idade avançada e ao género feminino (3). Há evidência que suporta a relação dos P/ASS com este tipo de carcinoma (21,28). Por outro lado, os CCRs que não apresentam níveis elevados de instabilidade de microssatélites – são *MSS (microsatellite stable)* ou *MSI-L (microsatellite instability - low)* – localizam-se predominantemente no cólon distal e recto (3,23,35). Estes adenocarcinomas têm origem em P/AST com mutação *KRAS* e estão frequentemente associados a metilação do promotor do gene *MGMT* (2,36). Estes tumores parecem ter pior prognóstico, comparativamente aos que apresentam *MSI-H* (19,21).

COMPARAÇÃO VIA SERREADA/ VIA ADENOMATOSA

As vias “adenomatosa” e “serreada” de carcinogénese colo-rectal são geralmente descritas separadamente na literatura. Na figura 2 apresentam-se as características (morfológicas e moleculares) das principais vias de carcinogénese colo-rectal: via “clássica” adenomatosa, via serreada séssil e via serreada tradicional.

O silenciamento epigenético (fenótipo *CIMP*) dos genes envolvidos na via serreada foi demonstrado nas lesões precursoras e nos adenocarcinomas resultantes (8,17,19,23). Este mecanismo difere do processo mutagénico da via clássica em que adenomas convencionais progridem para adenocarcinoma através de deleções e perda de heterozigotia de genes supressores tumorais devido à instabilidade cromossómica induzida pela mutação *APC* e mutações de oncogenes (*KRAS*) (5). O fenótipo *CIMP* também foi demonstrado na progressão de adenomas convencionais para adenocarcinoma (17).

A via de sinalização Wnt parece desempenhar um papel diminuto na via serreada (37). Ao contrário do que acontece nos adenomas convencionais em que há mutação do gene *APC* com acumulação intracelular de β catenina, na via serreada ocorre a metilação do promotor do gene *APC* (37). Este mecanismo ocorre, contudo, numa minoria dos casos (37).

A mutação *KRAS*, característica da via serreada tradicional também está presente em alguns casos de adenocarcinoma não-serreado (21). A mutação *BRAF*, presente em 75% das lesões serreadas do cólon (via serreada séssil), não é frequente em adenomas convencionais, esporádicos ou no contexto da PAF (31,33).

As alterações moleculares características da via serreada e da via adenomatosa podem ocorrer em simultâneo numa minoria (< 2%) de lesões adenomatosas do cólon e recto que apresentam características morfológicas e moleculares de ambas as vias. Este fenótipo está associado a uma maior agressividade do adenocarcinoma resultante (17,38,39).

POLIPOSE HIPERPLÁSICA/ POLIPOSE SERREADA (OMS)

A síndrome de polipose hiperplásica (SPH) é uma condição pré-neoplásica, na qual se encontram múltiplas lesões serreadas, particularmente pólipos hiperplásicos, com distribuição pancólica (21).

Adenomas convencionais sem arquitetura serreada podem ocorrer juntamente com as lesões serreadas nos indivíduos com SPH (40). A maioria das lesões é diminuta (cerca de 2-3 mm), o que as torna difíceis de diagnosticar na maioria dos exames endoscópicos de rotina, a menos que haja um alto índice de suspeição que conduz à utilização de técnicas especiais de endoscopia (41).

A idade de apresentação e a multiplicidade das lesões sugere uma predisposição genética para a polipose hiperplásica, mas a sua causa genética continua por identificar (42).

O subtipo mais frequente de adenocarcinoma na SPH é aquele que, do ponto de vista molecular, se caracteriza por ausência ou baixo grau de instabilidade de microssatélites (*MSS* ou *MSI-L*) (29).

Curiosamente este é também o subtipo com maior associação a história familiar (8).

O risco de CCR é superior a 50% e podem ocorrer múltiplos carcinomas síncronos ou metácronos (12,21). Num estudo em que 77 pacientes com SPH foram seguidos através de estudo endoscópico, a prevalência de CCR foi de 35% (43).

Os critérios de diagnóstico de SPH propostos pela OMS incluem: *i*) pelo menos cinco pólipos serreados com localização proximal ao cólon sigmóide ou dois ou mais destes com dimensões maiores de 10 mm; *ii*) qualquer número de pólipos serreados proximalmente ao cólon sigmóide num indivíduo com um familiar em primeiro grau com diagnóstico de polipose hiperplásica; *iii*) mais de 20 pólipos serreados de qualquer tamanho, distribuídos por todo o cólon (5). No estudo de Carvajal-Carmona et al. (42) são apresentados critérios moleculares que, na opinião dos autores, podem complementar os critérios morfológicos da OMS na definição de SPH de modo a tornar mais evidente a distinção entre os casos esporádicos de lesões serreadas do cólon e os casos em que estas lesões surgem no contexto de SPH. Assim, é demonstrado que as mutações dos genes *BRAF* e *KRAS* quase nunca ocorrem em simultâneo no mesmo paciente; as mutações *BRAF* ocorrem com maior frequência nos casos de SPH do que nos casos esporádicos; nos pólipos dos pacientes com SPH, as mutações dos genes *BRAF* ou

KRAS (quase nunca ambas) estão geralmente presentes em frequência mais elevada do que nos casos esporádicos.

Foram descritas duas formas de SPH: uma é formada por pólipos hiperplásicos típicos, de pequenas dimensões, múltiplos e com baixo risco de CCR; a segunda forma é caracterizada por múltiplos P/ASS de grandes dimensões e/ou P/AST, pólipos mistos e adenomas convencionais, com um risco elevado de CCR (29,40). As alterações genéticas moleculares podem definir estas duas formas e possivelmente outras variantes (5).

Actualmente não existe um protocolo de vigilância endoscópica universalmente aceite para os doentes com SPH (20). Contudo, são apresentadas as opiniões de autores que se dedicaram ao estudo desta síndrome.

East et al. (44) recomendam intervalos de vigilância que variam de 1 a 3 anos com o objectivo de remover todos os pólipos com mais de 5 mm. Na impossibilidade de o fazer, devido ao tamanho ou número de pólipos ou porque o doente não deseja ser submetido regularmente a colonoscopia, deve ser considerada a colectomia com anastomose íleo-rectal. Caso o doente recuse a cirurgia ou tenha outras co-morbilidades que contra-indiquem o procedimento, todos os pólipos com mais de 5 mm devem ser removidos por endoscopia, informando o doente de que existe o risco de vir a desenvolver um CCR, que pode não ser detectado precocemente. Deve ser proposta colonoscopia aos familiares de 1º grau, a realizar 10 anos antes da idade em que foi feito o diagnóstico no caso índice.

A OMS (5) recomenda a vigilância endoscópica anual no caso de lesões com menos de 3-4 mm e a remoção de pólipos de maiores dimensões. Preconiza também a realização de colectomia com anastomose íleo-rectal, com vigilância posterior para identificação de lesões serreadas no recto. Para os familiares de 1º grau, em particular aqueles que têm mais de 40 anos, é recomendada a realização de colonoscopia. É de salientar o estudo realizado no IPO Francisco Gentil em 2004 (41) onde foram caracterizados do ponto de vista clínico-patológico 14 doentes com SPH e os familiares de 1º grau. Apesar da pequena dimensão da amostra, foi possível identificar lesões hiperplásicas, serreadas e adenomatosas distribuídas pelo cólon nos familiares dos doentes quando submetidos a colonoscopia (lesões observadas em 59% destes casos).

A SPH foi observada nos doentes com doença inflamatória intestinal (DII). Na primeira série de casos que descreveu a doença neste contexto todos os doentes padeciam de pancolite moderada a grave com mais de 10 anos de evolução e tinham mais de 20 pólipos. A possibilidade da ocorrência da via serreada na carcinogénese colo-rectal no contexto de DII é sugerida pelo silenciamento do gene *MGMT*, por metilação do promotor, e mutação *KRAS* resultando eventualmente na progressão para adenocarcinoma (45). As mutações *KRAS* também são encontradas na mucosa inflamatória sem displasia. Por sua vez, Bossard et al. (46) estudaram retrospectivamente lesões neoplásicas de 36 doentes com DII e conclui que a mutação activante *V600E BRAF* tem sensibilidade elevada como biomarcador da via serreada na DII.

MANEJO DOS DOENTES

A existência de duas ou mais vias independentes de carcinogénese colo-rectal tem implicações na prevenção desta neoplasia (32). Uma parte dos CCR localizados no cólon proximal podem desenvolver-se rapidamente e/ou surgir a partir de lesões planas e difíceis de reconhecer, mesmo quando é realizada colonoscopia total (32).

No momento actual, não existem recomendações para o rastreio específico de adenocarcinomas serreados (3,8,15). A principal limitação reside no facto de existirem poucos estudos prospectivos de grande dimensão que caracterizem a história natural das lesões precursoras da via serreada (19).

Assim, o seguimento destas lesões é feito de acordo com as recomendações utilizadas para o seguimento dos adenomas convencionais (6). Não obstante, alguns autores sugerem protocolos de vigilância específicos para estas lesões como descrito de seguida.

Bauer et al. (13) sugerem que os P/ASS localizados no cólon direito sem evidência de displasia devem ser removidos por endoscopia. A vigilância apertada (2 a 6 meses) deve ser considerada para verificar a remoção completa ou a progressão para displasia (13). Uma vez feita a remoção completa, a vigilância deve ser individualizada com base na opinião do endoscopista e nos factores de risco do doente, como o tamanho das lesões, o número de pólipos, a história pessoal ou familiar de CCR (13). Oka et al. (25) concluíram, através da análise de 327 P/ASS, que as lesões com diâmetro maior que 10 mm, em particular aquelas com aspecto endoscópico plano, devem ser removidas. Cerca de 25% destas lesões apresentam displasia de alto grau no momento do diagnóstico.

As recomendações actuais para a vigilância após a detecção de P/ASS de pequenas dimensões são semelhantes às aplicadas aos adenomas de pequenas dimensões (5 anos) (14). A vigilância de P/ASS de grandes dimensões ou múltiplos (mais de 3) é idêntica à aplicada aos adenomas de grandes dimensões (3 anos) (14).

É essencial a vigilância dos doentes após a remoção dos P/ASS ou lesões serreadas com displasia (5).

Os factores de risco sugeridos que justificam a necessidade de repetir a endoscopia incluem: o tamanho das lesões (lesões com mais de 10 mm), localização das lesões (lado direito do cólon) e idade (doentes idosos estão em maior risco de desenvolvimento de pólipos/ adenomas serreados sésséis) (2).

As características sugestivas de SPH devem orientar a prevenção nesse sentido, como descrito anteriormente.

A OMS (5) recomenda que os intervalos de vigilância sejam definidos com base no número e tamanho dos pólipos – endoscopias com intervalos de 5 anos para uma ou duas lesões serreadas de pequenas dimensões (< 10 mm), ou intervalos de 3 anos para lesões com mais de 10 mm ou em número superior a 3 de qualquer dimensão. A OMS recomenda também, ainda que esta abordagem não esteja testada, que os P/ASS com displasia devem ser encarados como lesões com elevada probabilidade de terem instabilidade de microssatélites e que, por isso, devem avaliados um anos após a sua excisão completa e com intervalos de 3 anos daí em diante.

Tem sido postulado que os P/ASS têm um comportamento mais agressivo que os adenomas convencionais, com o argumento de que a alteração nos genes de reparação do DNA pode ser responsável por uma progressão neoplásica acelerada (3,8,16). Foi recentemente reportado um caso de um doente de 65 anos com um pólipo hiperplásico de 15 mm, séssil, localizado no cólon ascendente, revelado numa colonoscopia de rotina, no qual passados 8 meses, a mesma lesão apresentava características endoscópicas suspeitas, cujo exame histológico revelou um adenocarcinoma com extensão até à submucosa, sem invasão vascular ou linfática. Curiosamente, na periferia do carcinoma identificava-se uma lesão com características de P/ASS, com uma área de transição de adenoma tubular sugerindo evolução do P/ASS para carcinoma (47).

A maioria dos estudos sugere que o tempo de progressão para carcinoma é menor para as lesões serreadas do cólon em relação aos adenomas convencionais (2). Pelo contrário, Ensari et al. (17) concluem que a observação transversal da ocorrência dos vários pólipos através das diferentes faixas etárias sugere que o tempo de progressão dos P/ASS para CCR é maior do que o observado para a sequência adenoma-carcinoma. Do mesmo modo, O'Brien et al. (19) estimam que são necessários pelo menos 22,8 anos para se desenvolver um CCR pela via serreada, em comparação com os 10 anos que são geralmente aceites como tempo de malignização de um adenoma convencional.

A uniformização dos critérios diagnósticos das lesões serreadas do cólon, a standardização da nomenclatura, o treino dos patologistas e o possível desenvolvimento de técnicas diagnósticas com maior acuidade são de extrema importância para o seguimento dos doentes (7,24,32). Com a utilização

de novas técnicas diagnósticas de alta definição, como a cromoendoscopia ou a videoendoscopia de ampliação, foi demonstrado que a superfície das lesões serradas têm abertura das criptas mais largas que a mucosa normal, permitindo assim a detecção de lesões de menores dimensões, particularmente P/ASS planos que predominam no cólon proximal e apresentam com maior frequência displasia de alto grau e carcinoma *in situ* (20,24,25).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde que as lesões serreadas do cólon foram reconhecidas como lesões precursoras de um tipo específico de CCR, o adenocarcinoma serreado, o seu estudo tem sido alvo do interesse crescente da comunidade científica.

A uniformização da terminologia, a melhoria da acuidade diagnóstica e a comunicação adequada entre patologistas e clínicos são factores que contribuirão de forma determinante para o melhor manejo dos doentes com lesões serreadas do cólon (2,3,24). Nas perspectivas futuras inclui-se o esclarecimento da história natural das lesões precursoras da via serreada, para avaliação da magnitude do risco de transformação maligna das mesmas e definição de estratégias de prevenção secundária do CCR (2,20,23).

No futuro, importa também definir os biomarcadores com impacto na avaliação da agressividade das lesões serreadas e acredita-se que marcadores demográficos, morfológicos e moleculares (por exemplo, mutação do gene *BRAF*, instabilidade de microssatélites, fenótipo *CIMP*) são possíveis candidatos (16).

O reconhecimento do adenocarcinoma serreado como uma entidade clínica distinta permitirá a sua caracterização morfológica e molecular mais precisa, tornando possível a implementação de um protocolo de prevenção e de modalidades de tratamento desta neoplasia (21).

REFERÊNCIAS

- 1 - Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:381-96.
- 2 - Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2010.
- 3 - Orłowska J. Serrated polyps of the colorectum: histological classification and clinical significance. *Pol J Pathol* 2010;61:8-22.
- 4 - Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-60.
- 5 - Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. In. fourth ed. Lyon: IARC Press; 2010.
- 6 - Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006;130:1872-85.
- 7 - Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002;123:862-76.
- 8 - Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009;4:343-64.
- 9 - Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol* 2009;16:405-17.
- 10 - Lynch HT, Boland CR, Gong G, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006;14:390-402.
- 11 - Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748-55.
- 12 - Freeman HJ. Heterogeneity of colorectal adenomas, the serrated adenoma, and implications for screening and surveillance. *World J Gastroenterol* 2008;14:3461-3.
- 13 - Bauer VP, Papaconstantinou HT. Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:273-9.

- 14 - Gurudu SR, Heigh RI, De Petris G, et al. Sessile serrated adenomas: demographic, endoscopic and pathological characteristics. *World J Gastroenterol* 2010;16:3402-5.
- 15 - Aust DE, Baretton GB. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2010;457:291-7.
- 16 - Liang JJ, Alrawi S, Tan D. Nomenclature, molecular genetics and clinical significance of the precursor lesions in the serrated polyp pathway of colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:317-24.
- 17 - Ensari A, Bosman FT, Offerhaus GJ. The serrated polyp: getting it right! *J Clin Pathol* 2010;63:665-8.
- 18 - Li SC, Burgart L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:440-5.
- 19 - O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1491-501.
- 20 - Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088-100.
- 21 - Makinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50:131-50.
- 22 - Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;131:1400-7.
- 23 - O'Brien MJ, Yang S, Huang CS, Shepherd C, Cerda S, Farraye FA. The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma. *Diagnostic Histopathology* 2008;14:78-93.
- 24 - Glatz K, Pritt B, Glatz D, Hartmann A, O'Brien MJ, Blaszyk H. A multinational, internet-based assessment of observer variability in the diagnosis of serrated colorectal polyps. *Am J Clin Pathol* 2007;127:938-45.

- 25 - Oka S, Tanaka S, Hiyama T, et al. Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types. *Gastrointest Endosc* 2004;59:213-9.
- 26 - Mochizuka A, Uehara T, Nakamura T, Kobayashi Y, Ota H. Hyperplastic polyps and sessile serrated 'adenomas' of the colon and rectum display gastric pyloric differentiation. *Histochem Cell Biol* 2007;128:445-55.
- 27 - Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D, et al. Precancer: a conceptual working definition -- results of a Consensus Conference. *Cancer Detect Prev* 2006;30:387-94.
- 28 - Goldstein NS. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am J Clin Pathol* 2006;125:146-53.
- 29 - Young J, Jenkins M, Parry S, et al. Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration. *Gut* 2007;56:1453-9.
- 30 - Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ, Ward RL. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: Their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *Journal of Clinical Pathology* 2009;62:516-8.
- 31 - Minoo P, Moyer MP, Jass JR. Role of BRAF-V600E in the serrated pathway of colorectal tumourigenesis. *J Pathol* 2007;212:124-33.
- 32 - Jass JR. Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control. *Surg Oncol* 2007;16 Suppl 1:S7-9.
- 33 - Beach R, Chan AOO, Wu TT, et al. BRAF mutations in aberrant crypt foci and hyperplastic polyposis. *American Journal of Pathology* 2005;166:1069-75.
- 34 - Sawyer EJ, Cerar A, Hanby AM, et al. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum. *Gut* 2002;51:200-6.
- 35 - Chirieac LR, Shen L, Catalano PJ, Issa JP, Hamilton SR. Phenotype of microsatellite-stable colorectal carcinomas with CpG island methylation. *Am J Surg Pathol* 2005;29:429-36.

- 36 - Harada K, Hiraoka S, Kato J, et al. Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer* 2007;97:1425-31.
- 37 - Fu X, Li J, Li K, Tian X, Zhang Y. Hypermethylation of APC promoter 1A is associated with moderate activation of Wnt signalling pathway in a subset of colorectal serrated adenomas. *Histopathology* 2009;55:554-63.
- 38 - Jass JR, Baker K, Zlobec I, et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006;49:121-31.
- 39 - Fu X, Li J, Li K, Tian X, Zhang Y. Hypermethylation of APC promoter 1A is associated with moderate activation of Wnt signalling pathway in a subset of colorectal serrated adenomas. *Histopathology* 2009;55:554-63.
- 40 - Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract* 2008;204:431-47.
- 41 - Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1779-84.
- 42 - Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol* 2007;212:378-85.
- 43 - Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094-100.
- 44 - East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:25-46, v.
- 45 - Srivastava A, Redston M, Farraye FA, Yantiss RK, Odze RD. Hyperplastic/serrated polyposis in inflammatory bowel disease: a case series of a previously undescribed entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:296-303.

- 46 - Bossard C, Denis MG, Bezieau S, et al. Involvement of the serrated neoplasia pathway in inflammatory bowel disease-related colorectal oncogenesis. *Oncol Rep* 2007;18:1093-7.
- 47 - Oono Y, Fu K, Nakamura H, et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci* 2009;54:906-9.

QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 – Critérios de lesão pré-cancerosa

O pólipo/ adenoma serreado séssil como lesão pré-cancerosa	
Critérios definidos na <i>National Cancer Institute-sponsored Conference on Precancer</i> (27).	
I.	Existe evidência de que a lesão pré-cancerosa está associada com um risco aumentado de cancro (17,19,23).
II.	Quando a lesão pré-cancerosa evolui para cancro, o cancro resultante surge a partir de células presentes na lesão pré-cancerosa (8,17).
III.	A lesão pré-cancerosa é diferente do tecido normal a partir do qual surge (18,25,26).
IV.	A lesão pré-cancerosa é diferente do cancro no qual se desenvolve, apesar de ter algumas, mas não todas, as características moleculares e fenotípicas que caracterizam o cancro (2,8,20,21,29).
V.	Há um método através do qual a lesão pré-cancerosa pode ser diagnosticada (12,13,24,32).

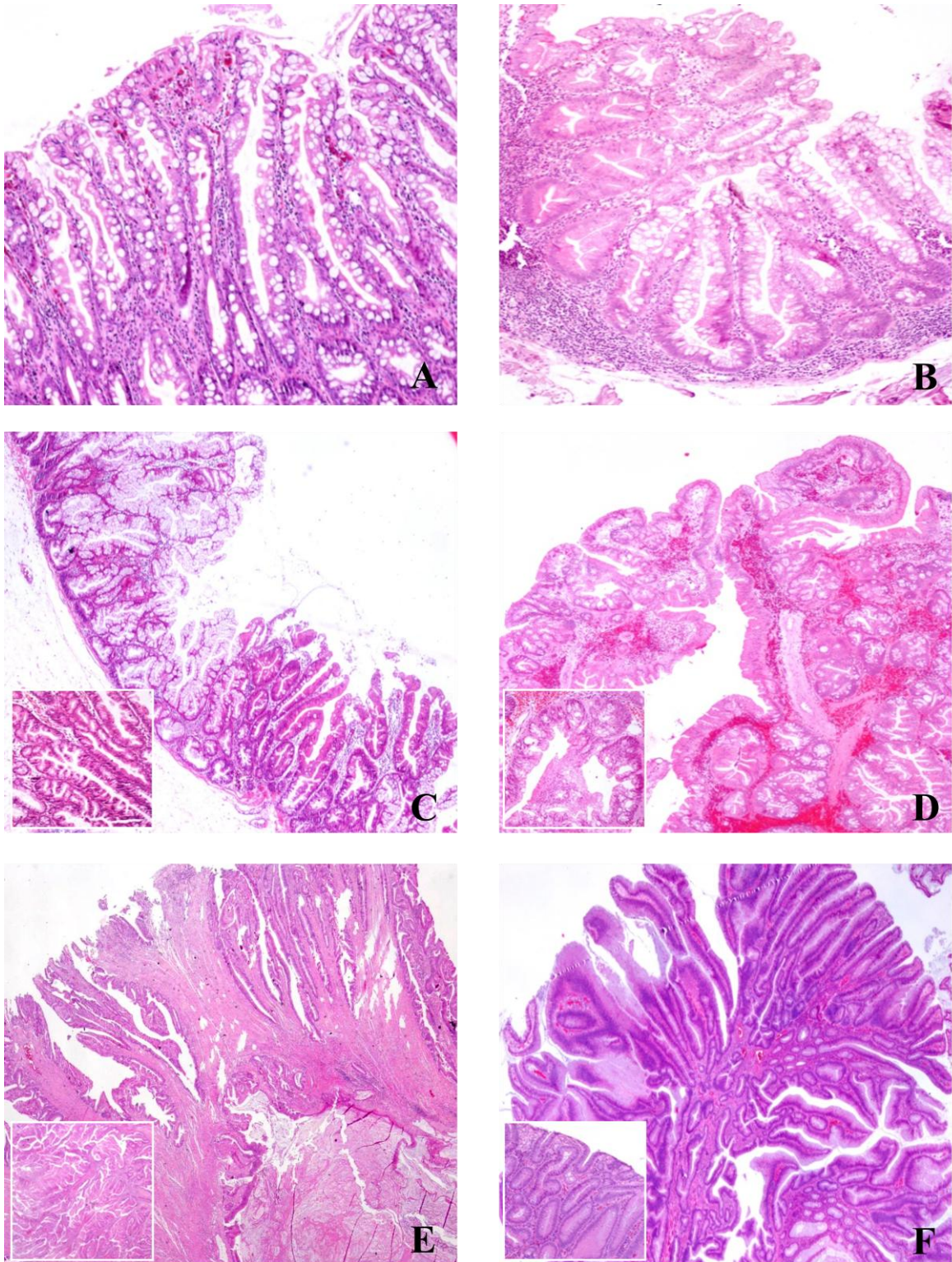


Figura 1 – Lesões do cólon. A – Pólipo hiperplásico. B – Pólipo/adenoma serrado séssil. C – Adenoma serrado séssil com displasia. D – Adenoma serrado tradicional. E – Adenocarcinoma serrado. F – Pólipo adenomatoso de arquitetura tubulo-vilosa com displasia de baixo grau. C-E: detalhe estrutural no canto inferior esquerdo.

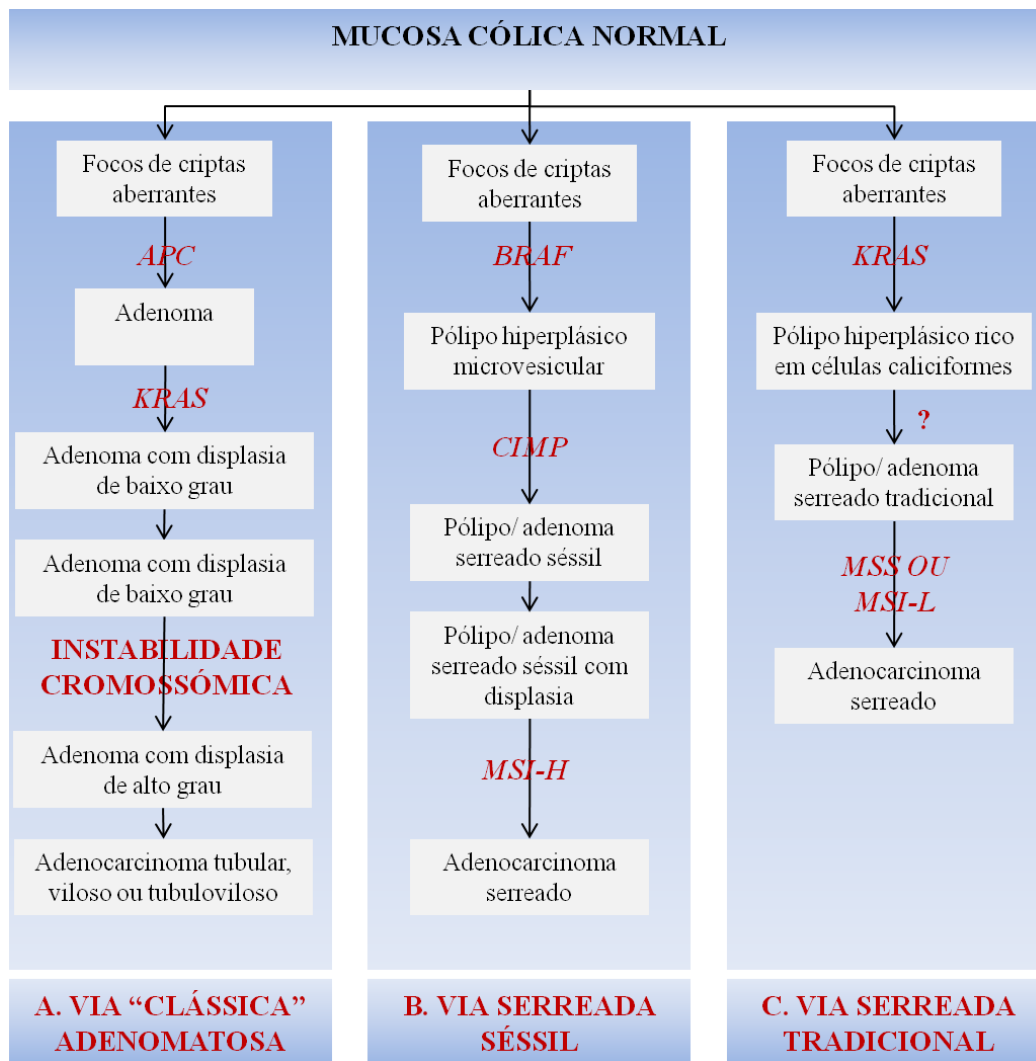


Figura 2 – Representação esquemática das principais vias de carcinogénese colo-rectal.

* *CIMP* – *CpG island methylator phenotype*

† *MSI-H* – *microsatellite instability-high*

‡ *MSI-L* – *microsatellite instability-low*

§ *MSS* – *microsatellite stable*

ANEXO 1
INSTRUÇÕES AOS AUTORES
“ARQUIVOS DE MEDICINA”



ISSN 0871-3413

[versão impressa]

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

Escopo e política

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

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

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

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

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

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

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

Forma e preparação de manuscritos

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

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

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

Publicações breves

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

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

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

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos

profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

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

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

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

Comentários

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

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

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem-vinda a descrição de casos clínicos

verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

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

Séries de casos

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

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

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

Cartas ao editor

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

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

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

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

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

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

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes

sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

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

Abreviaturas

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

Nomes de medicamentos

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

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos

ou títulos honoríficos);

4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;

5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;

6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;

7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

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

1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;

2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.

3) aprovação final da versão submetida para publicação.

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

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

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

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

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

Agradecimentos

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

Resumos

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

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

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

Palavras-chave

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

Introdução

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

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

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) A amostra em estudo;
- 2) A localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) Os métodos de recolha de dados;
- 4) Análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

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

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

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

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

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

Resultados

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

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

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

Apresentação de dados numéricos

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

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

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

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

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de P=NS, P <0,05 ou P > 0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como P <0,0001.

Tabelas e Figuras

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

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

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

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes

símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

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

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

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

As figuras devem incluir legendas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Discussão

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

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

Referências

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

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

1. Artigo

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

2. Artigo com Organização como Autor

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

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

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

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

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

5. Livro

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

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

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

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*.

Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

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

9. Artigo em Formato Eletrónico

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

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

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

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

Anexos

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

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da

submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

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

Autorizações

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

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

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

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

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

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

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail

(secretaria@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato Word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

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

ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

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

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

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima

indicadas.

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

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

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