



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Fátima Marisa Moreira Queirós  
Doença Inflamatória Intestinal e  
Carcinoma Colorretal

março, 2012

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Fátima Marisa Moreira Queirós  
Doença Inflamatória Intestinal e Carcinoma  
Colorretal

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Dr. Francisco Alexandre Vidal Pinheiro Cunha Monteiro**

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

março, 2012

**FMUP**

Eu, Fátima Marisa Moreira Queiroz, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801010, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/05/2012

Assinatura: Fátima Marisa Moreira Queiroz

Nome: Fátima Marisa Moreira Queirós

Endereço eletrónico: med06010@med.up.pt Telefone ou Telemóvel: +351912486944

Número do Bilhete de Identidade: 12971947

Título da **Dissertação**/Monografia (cortar o que não interessa):

Doença Inflamatória Intestinal e Carcinoma Coláctal

Orientador:

Dz. Francisco Alexandre Vidal Pinheiro Cunha Monteiro

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Cirurgia Geral

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2012

Assinatura: Fátima Marisa Moreira Queirós

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha família que me apoiou e incentivou durante a sua execução, assim como em todas as fases da minha vida.

## **Doença Inflamatória Intestinal e Carcinoma Colorretal**

Fátima Marisa Moreira Queirós

Departamento de cirurgia do Hospital de S. João

Resumo: 244

Abstrat: 221

Texto principal: 4551

Departamento de cirurgia do Hospital de S. João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto Portugal

Contacto dos autores: [med06010@med.up.pt](mailto:med06010@med.up.pt);

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Dr. Francisco Monteiro pela disponibilidade demonstrada ao longo de todo o trabalho e pelo rigor que exigiu na sua execução. Gostaria de agradecer também ao serviço de cirurgia geral que me acolheu para a execução deste trabalho.

## Resumo

Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) de longa duração têm um risco aumentado de desenvolver carcinoma colorretal (CCR). Apesar do CCR ocorrer numa minoria dos pacientes com DII, este responde por 15%-20% da taxa de mortalidade associada à DII. Estão estabelecidos vários fatores de risco para o desenvolvimento de CCR, são eles: duração e extensão da doença, grau histológico de inflamação, concomitância de colangite esclerosante primária, história familiar de CCR, idade de diagnóstico, género e presença de condições como: *backwash ileitis*, estenoses e pseudopólipos. Os fatores duração e extensão da doença são os mais importantes.

Tal como no carcinoma colorretal esporádico as principais vias de carcinogénese do carcinoma colorretal associado à DII (CCRADII) são: instabilidade cromossómica e a instabilidade de microssatélites que ocorrem com uma frequência de 85% e 15% respetivamente. Pensa-se que a inflamação crónica cursa com uma produção aumentada de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio que induzem mutações genómicas e alterações epigenéticas tais como: metilação do DNA e das histonas. Estes últimos eventos têm assumido uma importância crescente como indutores da carcinogénese do CCRADII.

A estratégia de vigilância padrão para estes pacientes continua a ser a colonoscopia com biópsias randomizadas e com alvo específico. Esta deve iniciar-se 8-10 anos após o início da DII e deve repetir-se de acordo com o risco individual do paciente.

O uso combinado de rígidos programas de vigilância, colectomia profilática e medicação anti-inflamatória, está indicado como a melhor estratégia para reduzir o risco de CCRADII.

## **Abstrat**

Patients with long-standing inflammatory bowel disease (IBD) have an increased risk of developing colorectal cancer (CRC). Although CCR occurs in a minority of IBD patients, it accounts for 15% - 20% of IBD related mortality.

Several risk factors are established for the development of CRC: duration and extent of disease, severity of colonic inflammation, concurrent primary sclerosing cholangitis, family history of CCR, age at onset of colitis, sex and presence of other conditions such as: backwash ileitis, strictures and pseudopolyps. The factors duration and extent of disease are the most important.

As in sporadic CCR the main carcinogenesis pathways involved in colitis-associated CCR are: chromosomal instability and microsatellite instability, accounting for 85% and 15% respectively. Chronic inflammation is thought to progress with enhanced production of reactive oxygen and nitrogen species (RONS). These RONS induce genomic mutations and epigenetic alterations such as DNA and histones methylation. Epigenetic alterations have assumed increasing importance as inducers of carcinogenesis of colitis-associated CRC.

Standard surveillance strategies for patients with IBD remains colonoscopy with randomized and target biopsies.

Colonoscopy screening should be performed in patients with IBD after 8-10 years of disease. The interval between colonoscopy screening is dependent on each individual's personal risk. The combination of straits surveillance programs and prophylactic colectomy and anti-inflammatory medication is indicated as the best strategy to reduce the risk of colitis-associated CRC.

**Palavras chave:**

Carcinoma colorretal, doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa, doença de Crohn e fatores de risco.

## **Introdução**

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição intestinal crónica de mediação imune, sendo que a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC) são os dois tipos principais.(1) Apesar de apresentarem características clínicas e patológicas distintas a patogénese de ambas está ainda mal esclarecida. CU caracteriza-se por episódios inflamatórios recorrentes que atingem de forma contínua a mucosa retal e cólica.(1) Já a DC caracteriza-se por inflamação crónica e recorrente de atingimento transmural e descontínuo que pode atingir todo o trato gastrointestinal.(1)

A primeira descrição de carcinoma colorretal (CCR) no contexto de CU foi em 1925 por Crohn e Rosenberg. (2) Apesar da maioria dos CCR serem esporádicos ( $\approx 75\%$ ) a DII responde por aproximadamente 1%-2% dos CCR que atingem a população geral. (3) A DII surge entre as três principais condições de risco para o desenvolvimento de CCR juntamente com a polipose adenomatosa familiar (PAF) e o carcinoma colorretal não polipoide hereditário (CCNPH). (4,5)

Pacientes com CU e DC têm um risco de vir a desenvolver CCR semelhante entre si e aumentado em relação à população geral. (6,7) Acredita-se que este risco se deve à persistente inflamação do colon, pois está documentada uma forte conexão entre inflamação e tumorigénese. (5,8)

O carcinoma colorretal associado à DII (CCRADII) é mais difícil de tratar que o carcinoma colorretal esporádico (CCRE) e tem uma taxa de mortalidade superior. Mais de 20% dos pacientes com DII desenvolvem CCR dentro de 30 anos após o início da doença, e mais de 50% morrem disso.(9)

Perante estes dados, este trabalho propõe-se a analisar o risco de desenvolver CCR em pacientes com DII, bem como a necessidade de uma vigilância mais detalhada para estes doentes.

**Métodos :**

Para a execução deste trabalho recorreu-se à base de dados PubMed.Gov, onde foi realizada uma pesquisa no dia 10 de janeiro de 2012 com as seguintes palavras chaves: “Carcinoma colorretal” e “doença inflamatória intestinal” ou “colite ulcerosa” ou “doença de Crohn”. Desta pesquisa resultaram 724 artigos, destes foram apenas incluídos os estudos sobre humanos, redigidos em português, inglês, francês e espanhol que tinham sido publicados nos últimos dez anos. Daqui resultaram 362 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos concluímos que só 70 destes estariam no âmbito deste estudo. Assim sendo este trabalho foi redigido com base em 70 artigos publicados na PubMed .

## **Epidemiologia:**

A incidência da DII varia de acordo com as áreas geográficas, sendo maior na Europa, no Reino Unido e na América do Norte. Na Europa, a incidência oscila entre 1.5-20.3 e 0.7-9.8 casos por 100000 pessoas/ano para a CU e DC respectivamente. Já a prevalência varia entre 21.4-243 e 8.3-214 casos 100000pessoas/ano. (10)

A DII responde por 1%-2% dos casos de CCR que atingem a população geral. (11) O que assume grande proporção se pensarmos que são diagnosticados mundialmente mais de um milhão de novos casos de CCR por ano, que à escala mundial o CCR corresponde à terceira neoplasia mais comum, e à quarta causa de morte por neoplasia. (12)

De acordo com uma metanálise realizada em 2001 por Eaden e colegas incluindo 116 estudos realizados em várias partes do mundo a prevalência de CCR em doentes com CU é de 3.7 % no geral e aumenta para 5.4% nos pacientes que apresentam pancolite. (13) Já a incidência é de 0.3%/ ano, ou seja, 3 casos por cada 1000 pacientes com CU por ano de seguimento. (13) Um outro estudo conduzido por Bernstein e colegas determinou um aumento da taxa de incidência de CCR em pacientes com CU de 2.75 [IC 95% 1.91-3.97] comparado com a população geral.(7) Esta estimativa de risco é aproximadamente metade da relatada na metanálise realizada por Eaden.

Um estudo sueco demonstrou que o risco relativo de CCR em pacientes com DC é de 5.6 se atingimento exclusivo do cólon e 3.2 se existir envolvimento ileo-cólico.(14)

Uma metanálise acerca do risco de CCR em pacientes com DC revelou que o risco relativo global é de 2.5 [IC 95% 1.3-4.7], que nos pacientes com atingimento exclusivamente cólico é de 4.5 [IC95% 1.3-14.9] e ainda que pacientes com doença ileal não têm um aumento significativo do risco.(15)

Nos pacientes com DII o CCR constitui a complicação maligna mais frequente e condiciona nestes pacientes uma mortalidade superior à causada pelo CCRE. (11)

O intervalo médio entre o diagnóstico de DII e o desenvolvimento de CCR é de 17 anos. Sendo que a idade média de diagnóstico de CCR é de 51 anos para o homem e 54 para a mulher. (16)

Nos pacientes com DII do sexo masculino o risco de CCR é 60% superior ao das pacientes do sexo feminino. Em comparação com a taxa de CCR da população geral os pacientes com DII do sexo masculino tem um risco de 2.6 [IC95% 2.2-3.1] e as pacientes do sexo feminino tem um risco de

apenas 1.9 [IC 95% 1.5-2.4]. O efeito da variável sexo só se atribui a pacientes com mais de 10 anos de seguimento e cujo início da doença ocorreu antes dos 45 anos de idade. (17)

### **Fatores de risco:**

Embora a magnitude do risco de desenvolver CCR conferido pela DII seja difícil de determinar, existem fatores que aumentam e diminuem esse risco (Tabela1). No que diz respeito aos que o aumentam temos: duração e extensão anatómica da doença que são os mais relevantes, concomitância de colangite esclerosante primária (CEP), grau histológico de inflamação, idade precoce de diagnóstico, história familiar de CCR e outras condições como: *backwash eleitis*, estenoses e pseudopólipos

O CCR raramente se desenvolve nos primeiros 7 anos de colite mas a partir daí o risco aumenta 0.5% - 1.0% ao ano.(18) Estudos relatam que o risco estimado de CCR em pacientes com CU é de 2% aos 10 anos, 8% aos 20 anos e 18% aos 30 anos de doença ativa. (13) No entanto um estudo mais recente mostra uma incidência cumulativa mais baixa: 2.5% aos 20 anos, 7.6% aos 30 anos e 10.8% aos 40 anos de seguimento da doença.(19)

A extensão anatómica da doença é um fator de risco independente, geralmente pacientes com pancolite desenvolvem CCR cerca de uma década antes dos pacientes com atingimento unicamente do cólon esquerdo.(8) Todavia, um estudo populacional feito na Suécia com 3000 pacientes com CU mostrou que o risco relativo de CCR quando comparado com controlos da mesma idade sem doença, foi de 1.7 [IC 95% 0.8-3.2] para doentes exclusivamente com proctite, 2.8 [95% IC 1.6-4.4] se atingimento do cólon esquerdo e 14.8 [95% IC 11.4-18.9] se pancolite.(14) Pacientes com pancolite apresentam um risco de CCR dezanove vezes superior ao da população geral, já o risco em pacientes com atingimento exclusivo do cólon esquerdo cai para quatro vezes. (3) Convém referir que a forma como é medida a extensão anatómica da doença varia entre os diversos estudos.

Pacientes com DII e concomitantemente CEP (condição idiopática caracterizada por inflamação crónica), têm um risco significativamente superior de desenvolver CCR que os pacientes que apresentam apenas DII. Um estudo com duração de 20 anos baseado em vigilância colonoscópica, mostrou que desenvolveram displasia ou cancro 63% dos pacientes com CU e CEP e que nos paciente só com CU essa percentagem se ficou pelos 30%.(20) Uma metanálise baseada em 11 estudos demonstrou que o risco de desenvolver CCR em pacientes com CU e CEP é quatro vezes superior ao

dos paciente unicamente com CU.(21) O risco absoluto de displasia e cancro em pacientes com DII e CEP foi estimado em 9% aos 10 anos, 31% aos 20 anos e 50% após 25 anos de colite.(22)

A história familiar de CCR é também um fator de risco, pacientes com CU e DC que tenham familiares em 1º grau com CCR tem um risco relativo de desenvolver CCRADII de 2.5 e 3.7 respetivamente, independentemente da história familiar de DII. (23)

A idade de diagnóstico da DII como fator de risco para CCR, não é consensual, a ideia preponderante é que quanto mais precoce a idade de diagnóstico de DII, maior o risco de CCR, independentemente da duração da doença. No entanto alguns estudos demonstram o contrário. Um estudo de coorte populacional concluiu que o risco de CCR em pacientes com início da DII antes dos 15 anos de idade é quatro vezes superior ao dos pacientes cuja DII se inicia entre os 15-29 anos.(14) Por outro, alguns autores defendem que pacientes com DC com atingimento do cólon, cujo diagnóstico é estabelecido antes dos 30 anos tem maior risco relativo de CCR que aqueles cujo diagnóstico é estabelecido em idades mais avançadas.

O grau de inflamação assume uma maior importância se levarmos em conta o papel que a inflamação potencialmente desempenha na carcinogénese do CCRADII . E ainda que a maioria das lesões neoplásicas em pacientes com DII ocorrem em zonas onde anteriormente ocorreu inflamação.(24) O grau de inflamação avaliado como o número de exacerbações sintomáticas não é um fator de risco consistente, no entanto Rutter e colegas demonstraram que o grau histológico de inflamação documentado por biopsia prevê de forma independente o risco de desenvolvimento de CCR, existindo mais dois estudos que apoiam os resultados por ele obtidos.(25) Adicionalmente, outros marcadores de inflamação como: presença de pseudopolipos, estenoses, *backwash ileitis* estão associados a um maior risco de malignidade. Pensa-se inclusive que a *backwash ileitis*- defenida como pancolite com atingimento superficial do íleo terminal- pode ser um preditor independente do aumento do risco de CCR.(26) De acordo com a informação coletada o grau de inflamação aumenta o risco de CCR, estando os mecanismos pelos quais isto acontece debatidos no capítulo mecanismos de carcinogénese. Fumar reduz o risco de CCR em pacientes com CU em 50%, e aumenta-o quatro vezes em relação à população geral nos pacientes com DC.(27)

Quanto aos fatores que reduzem o risco de CCR os mais consistentes são: quimioprevenção, proctocolectomia e a vigilância colonoscópica. Os agentes que têm sido estudados como potenciais redutores de risco de CCRADII são: o 5-aminosalicilato (5-ASA), o ácido ursodesoxicólico (AUDC), os anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), o ácido fólico, os imunomoduladores, o cálcio, as estatinas a mesalazina e os corticoides. Uma exposição alargada sobre estes agentes afasta-se do âmbito deste trabalho pelo que vamos falar mais detalhadamente apenas dos dois agentes primeiramente referidos, que são também os que apresentam um maior suporte de dados . O 5-ASA é um derivado estrutural do ácido acetilsalicílico que para além das suas propriedades anti-inflamatórias, reduz o stress oxidativo, inibe a proliferação celular e ainda promove a apoptose. (27) Este agente é prescrito como terapia de manutenção em pacientes com CU média a moderada. E estudos epidemiológicos apontam que para as doses diárias usadas normalmente pelos pacientes ocorre uma redução de risco de até 81%.(28) Contudo, é prematuro recomendar a adesão de todos os pacientes com DII a este agente. O AUDC é um antioxidante normalmente prescrito em pacientes com DII e CEP, dois estudos demonstram que estes pacientes apresentam uma redução de risco de CCR de 80%.(29,30) Todavia, não se sabe qual o seu potencial preventivo nos pacientes que só apresentam CU.

A proctocolectomia deve ser recomendada se o paciente não responde à terapêutica médica e ainda de acordo com o risco individual de cada paciente. Pacientes que optem pela proctocolectomia devem estar cientes das possíveis complicações inerente a este procedimento tal como: incontinência, adesões, bolsites e diminuição da fertilidade nas mulheres. Quanto ao fator vigilância colonoscópica encontra-se esclarecido mais detalhadamente no capítulo estratégias de vigilância.

## Mecanismos de carcinogénese

O CCRADII desenvolve-se numa mucosa cronicamente inflamada e acredita-se que progride de acordo com a seguinte sequência: sem displasia (SD), indefinido para displasia (ID), displasia de baixo grau (DBG), displasia de alto grau (DAG) e carcinoma invasivo (CI).(31) Todavia, apesar deste paradigma permitir um melhor entendimento das alterações moleculares inerentes à carcinogénese, deve realçar-se que a progressão tumoral não é sistemática nem sequencial, podendo portanto saltar etapas das anteriormente referidas. O CCRADII apresenta muitas vezes um desenvolvimento multifocal, ou seja, concomitância de diferentes graus de displasia, de displasia e CCR e ainda de dois ou mais tumores primários. Este facto sugere a existência de um possível efeito de campo. (24)

O CCRADII e o CCRE apresentam semelhanças no que diz respeito às vias de carcinogénese, tais como: desenvolvimento de aneuploidia (marcador da instabilidade cromossómica), instabilidade de microssatélites (IMS), metilação de DNA, ativação do oncogene k-ras, ativação da COX-2 e mutação com eventual perda de função de genes supressores tumorais como o p53, o APC e o DCC/DPC4.(31) No entanto diferem na frequência e na sequência destas alterações moleculares. Por exemplo, a perda de função do gene APC é um evento precoce no CCRE, mas no CCRADII ocorre em menos de 33% das neoplasias e numa fase tardia da progressão tumoral.(32) Já a deleção alélica do p53, que é um passo importante para a carcinogénese do CCRADII, é mais frequente e ocorre mais precocemente no CCRADII que no CCRE.(8) A perda da heterozigosidade da p53 foi detetada em 6% das biópsias SD, em 9% das ID, 33% das DBG, 63% das DAG e 85% dos CCRADII.(24) Do que se pode inferir que a mutação da p53 ocorre precocemente no processo de carcinogénese. Este dado é corroborado por um cuidadoso mapeamento desta mutação em peças de colectomia, que demonstra que esta mutação ocorre precocemente, logo depois da aneuploidia. Para além disso, mais de 50% dos pacientes com CU e ainda sem CCR têm mutações da p53 na mucosa indicando que a inflamação crónica pode ser responsável por estas mutações.(33) A mutação do oncogene K-ras é detetada em 24% das lesões associadas à CU e é um evento tardio na carcinogénese do CCRADII.(34)

Várias linhas de evidência atribuem à inflamação crónica um papel importante na carcinogénese do CCRADII.(Figura 1) A inflamação vai danificar as células epiteliais o que condiciona um maior

*turnover* celular, aumentando a taxa de mitoses e de apoptose e consequentemente a probabilidade de ocorrência de erros. Na inflamação crónica ocorre uma acumulação de células imunes ativadas, tais como: macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, que libertam espécies reativas de oxigénio e nitrogénio (ERON) como o óxido nítrico, o  $H_2O_2$  e outras moléculas prooxidantes.(35) Sabe-se hoje que as ERON provocam metilação do DNA e modificação das histonas e que estes processos condicionam uma expressão alterada dos genes envolvidos na carcinogénese (p53, APC, k-ras). O  $H_2O_2$  inativa o sistema de reparação de incompatibilidades do DNA, aparentemente por danificar os complexos proteicos que reparam o DNA, o que causa IMS.(31) A IMS é detetável em pacientes com CU mesmo quando a doença é de curta duração mas não se deteta na mucosa cólica normal nem nos pacientes com DC.(24) Fatores pró- inflamatórios do sistema imune inato e adaptativo contribuem para o desenvolvimento e crescimento de CCRADII. Por exemplo, o TNF- $\alpha$  libertado por macrófagos e pelas células T tem um grande poder carcinogénico. Ele é capaz dar início à carcinogénese danificando o DNA e de promover o crescimento tumoral uma vez que estimula a angiogénese.(31) Para além disto ainda induz a expressão da Cicloxigenase-2 que também promove a angiogénese e consequentemente o crescimento tumoral.(31) A jusante da ativação do receptor-1 do TNF- $\alpha$ , ativação do fator de transcrição NF-kB é provavelmente o processo que mais contribui para a carcinogénese. Uma vez que nas células do sistema imune, o NF-kB conduz à produção de citocinas como a IL-6 que protege as células da apoptose mesmo quando estas estão danificadas. (31)

Tal como o sistema imune inato anteriormente referido, o sistema imune adaptativo também tem um papel na patogénese da DII. Assim na CU observa-se uma resposta imune do tipo Th2, que promove o desenvolvimento de CCR. Já a DC tem associada uma resposta imune tipo Th1 que é protectora relativamente ao desenvolvimento de CCR, o que levantou a hipótese do risco de CCR ser maior na CU que na DC.(35) No entanto, sabe-se hoje que outra linha de células T helper esta implicada na carcinogénese da DC, as células Th17 que podem tal como as Th2 promover a proliferação de células displásicas e o crescimento tumoral. (35) Esta informação é concordante com estudos recentes que atribuem uma incidência de CCR semelhante na CU e na DC.

## **Estratégias de vigilância**

A razão para aplicar esquemas de vigilância nos pacientes com DII baseia-se em duas premissas. A primeira é que o CCR nestes pacientes é precedido por alterações displásicas do epitélio cólico que podem ser detetadas e que podem servir como marcadores da coexistência de malignidade. A segunda é que a deteção e remoção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas podem curar ou reduzir a mortalidade em pacientes com DII e CCR.(3)

A colonoscopia com biópsias randomizadas e biópsias com alvo definido continua a ser o método padrão de vigilância de CCR nos pacientes com DII.

As guidelines internacionais recomendam que o rastreio colonoscópico se inicie 8-10 anos após o início dos sintomas em doentes com pancolite na CU, com DC que atinge pelo menos 1/3 do cólon e nos doentes com atingimento exclusivo do cólon esquerdo.(8) Para este último grupo, alguns centros defendem que é suficiente iniciar o rastreio 15-20 anos após o início da doença .(27) Após este primeiro rastreio que tem como objetivo determinar a extensão da doença e avaliar a presença de displasia ou neoplasia, devem seguir-se outros a cada 1-2 anos. (36) Pacientes com DII e CEP devem iniciar o rastreio aquando do diagnóstico da CEP uma vez que nestes pacientes a colite pode ser subclínica, e posteriormente repeti-lo anualmente.(27)

Durante a colonoscopia recomenda-se que todo o cólon seja examinado e que sejam colhidas amostras dos quatro quadrantes a cada 10 cm. Alguns especialistas sugerem que se colham amostras a cada 5 cm no baixo sigmoide e no reto dado que a frequência de CCR é maior nesta região, e ainda que se colham amostras adicionais nas áreas suspeitas. (18)

Embora o valor preditivo da displasia esteja melhor estudado para a CU, a associação entre displasia e CCR é semelhantes para as outras formas de DII. O sistema de classificação da displasia na DII, cataloga o resultado das biópsias em 5 categorias: SD, ID, DBG, DAG e CI. Os pacientes cujo resultado da colonoscopia seja SD devem repetir o exame num intervalo de 1-2 anos. Porém se tiverem duas colonoscopias consecutivas SD esse intervalo pode ser alargado para 2-3 anos até aos 20 anos de duração da doença.(8) Pois, a partir da 2ª década recomenda-se que a vigilância seja feita num intervalo de 1-2 anos, e que a partir da 3ª se torne anual. (27) Perante a categoria ID a melhor conduta é discutir com o patologista e tentar perceber se a suspeita de displasia é alta ou não. Se for alta, repetir a

colonoscopia em 3-6 meses ou até menos se lhe parecer indicado. Já se a suspeita for baixa esse prazo pode ser alargado para 6-12 meses.(18) Apesar de patologistas experientes serem capazes de avaliar a existência de displasia mesmo na presença de inflamação ativa, por vezes esta situação esta associada a esta categoria. Relativamente à DAG é consensual que se deve propôr ao doente proctocolectomia total profilática. Estudos revelam que nesta fase 42-67% dos pacientes têm CCR subclínico, e que os restantes têm uma forte probabilidade de o vir a desenvolver.(36,37) As lesões displásicas podem mostrar-se planas ou polipoides, localizadas ou difusas, uni ou multifocais e ainda podem aparecer dentro ou em torno de lesões ou massas – displasia associada a lesões ou massas (DALM). Este tipo de lesão tem uma forte associação com a presença de CCR invasivo.(3) Quando encontramos DALM na colonoscopia, a colectomia imediata revela CCR em 43% dos pacientes independentemente do grau de displasia da DALM. (37) Do que se infere que a presença deste tipo de lesão constitui uma forte indicação para colectomia. Como o risco de adenomas esporádicos em pacientes com DII é semelhante ao da população geral, é necessário diferenciar os adenomas esporádicos das DALM's de modo a evitar colectomias desnecessárias. Lesões do tipo polipóide independentemente do grau de displasia devem ser removidas e a mucosa envolvente deve ser biopsada, se o resultado da biópsia for negativo mantemos a vigilância em intervalos de 6 meses, se o resultado for positivo recomenda-se colectomia. Relativamente a DBG podemos dividi-la em dois subgrupos a unifocal e a multifocal. A multifocal é indicação para colectomia. Já a unifocal é cenário de controvérsia, pois uns autores defendem a realização de colectomia e outros defendem uma vigilância mais rígida. Os defensores da colectomia baseiam a sua posição nos seguintes argumentos: três estudos mostram que a taxa de progressão da DBG para DAG ou CCR pode ir até 55% em 5 anos para pacientes que continuam em programas de vigilância.(38,39,40) Numa prevalência de 20% de concomitância entre CCR e DBG, ou seja, 20% dos pacientes que se submetem a colectomia tem já um CCR não diagnosticado.(41) E por fim no facto de pacientes que optam pela colectomia apresentarem CCR em estadios menos avançados que os que optam por prosseguir no programa de vigilância. Num estudo com 46 pacientes dos 11 submetidos a colectomia 18% tinham CCR no estadio I, já nos 35 pacientes que continuaram no programa de vigilância 20% desenvolveram CCR, 40% destes detetados no estadio II e 60% no estadio III.(39) Já os defensores de uma atitude expectante afirmam que uma variedade de estudos

relevam uma baixa taxa de progressão de DBG para DAG ou CCR e assinalam a inconsistência da DBG como preditor de risco de CCR. (27) De assinalar que os doentes que optam por vigilância devem estar conscientes que o exame tem de ser repetido em intervalos de 3-6 meses ou até menores.

(8) Que um resultado negativo no exame seguinte não garante um maior intervalo até a progressão para DAG ou CCR e que se na colonoscopia seguinte nos deparamos com um dos seguintes resultados: repetição da DBG plana, DBG multifocal ou aumento do grau de displasia as guidelines internacionais (Crohn's and Colitis Foundation of American - consensus) recomendam fortemente a colectomia.(8,18)

As estenoses no contexto de CU são indicação para colectomia devido à alta taxa de carcinoma subjacente.(8,18) Vários autores defendem que esta é a única atitude segura, principalmente se as estenoses causarem sintomas ou estiverem localizadas proximalmente.(18) Todavia para os pacientes que não aceitem este procedimento deve propor-se colonoscopia com citologia da estenose e se esta for negativa o exame deverá ser repetido dentro de 3-4 meses.(37) As estenoses nos pacientes com DC, têm um risco de CCR menor que na CU permitindo optar por um tratamento conservador. Recomenda-se vigilância colonoscópica anual com visualização do cólon proximal à estenose, uma vez que esta é uma zona de risco aumentado de CCR. Um estudo que avaliou estenoses em 175 pacientes com DC há mais de 20 anos, apresentou uma taxa de frequência de CCR de 6,8%.(42) A ressecção cirúrgica deve ser considerada em pacientes com DC de longa duração e naqueles cujo cólon proximal à estenose não possa ser avaliado. (8,36) De realçar que a colonoscopia com biópsias como método de vigilância tem algumas limitações. Trata-se de um exame observador dependente, o que quer dizer que nem sempre os patologistas concordam quanto ao grau histológico de displasia. A colonoscopia é ainda menos sensível na deteção de displasia nos pacientes com DII do que na população geral. (36) Estudos mostram que mesmo que se respeitem as recomendações para a execução da colonoscopia e das biópsias, é analisada menos de 1% da superfície da mucosa cólica o que condiciona um erro amostral potencialmente muito elevado.

Apesar das evidentes melhorias na capacidade de resolução ótica dos endoscópios, a vigilância colonoscópica convencional continua a ter uma sensibilidade para detetar lesões displásicas planas, abaixo do necessário.(36) Com vista a diminuir o número de lesões displásicas não detetadas têm

surgido novas técnicas de imagem como: a cromoendoscopia (CE), a endoscopia de alta resolução (EAR), a imagem de banda estreita (IBE), endomicroscopia confocal a laser (ECL).

A cromoendoscopia envolve a aplicação de corante durante a colonoscopia para realçar alterações subtis da mucosa. Esta técnica associada à alta resolução permite uma análise detalhada da arquitetura da mucosa e ajuda a diferenciar as lesões malignas das benignas, melhorando portanto o rendimento das biópsias com alvo. Já a IBE diferencia a mucosa neoplásica da normal através de filtros de luz especializados que permitem uma melhor visualização dos tecidos microvasculares. (5)

Um ensaio clínico randomizado em pacientes com CU que comparou a colonoscopia convencional com a combinação da CE e da ECL mostrou que nos paciente submetidos à combinação da CE e da ECL foram detetadas 4.75 vezes mais neoplasias e foram exigidas menos 50% das biópsias que na colonoscopia convencional. A presença de alterações neoplásicas pode ser determinada por endomicroscopia com uma sensibilidade de 94.7 e com uma especificidade de 98.3%. (43)

Apesar das informações crescentes que atribuem vantagens a estas técnicas, são fatores como o seu custo inerente e a necessidade de treinar profissionais para a execução destas técnicas que mantém a colonoscopia convencional como o método de vigilância padrão.

## **Discussão:**

A DII constitui efetivamente uma das principais condições de risco para o desenvolvimento de CCR. Esse risco é modulado por vários fatores que assumem níveis de importância diferentes. Vários estudos têm apontado a inflamação como o elemento chave para o desenvolvimento de CCR. Este argumento faz sentido se pensarmos que o risco aumenta com a duração e extensão anatómica da doença, com a concomitância de CEP que é uma condição inflamatória crônica, com a presença de marcadores de inflamação como: *backwas ileitis*, estenoses e pseudopólipos e até com o grau histológico de inflamação. Seguindo esta linha de pensamento as investigações apontam para o papel da inflamação na carcinogénese tentando encontrar formas de detecção mais precoce das alterações moleculares que conduzem a displasia e posterior neoplasia.

As guidelines internacionais de vigilância não são consensuais para todos os graus de displasia nem são fáceis de executar quer pelo médico, quer pelo paciente. A maioria dos especialistas afirma colher geralmente menos de 15 biópsias, valor que fica bem abaixo das 32 recomendadas pelas guidelines para uma sensibilidade de 90%.(44,45) Não é fácil conquistar a adesão dos pacientes para uma estratégia que muitas vezes implica submeter-se a um exame de 6 em 6 meses ou até menos. Um paciente típico cujo diagnóstico é feito aos 20 anos, será submetido ao longo da sua vida a 25-50 colonoscopias. Isto enfatiza a necessidade de uma maior estratificação do risco. Para este processo podem contribuir o recurso a marcadores moleculares como preditores de risco, e as novas técnicas adjuvantes da colonoscopia como a CE, a IBE e a ECL, que melhoram a precisão da colonoscopia, principalmente no que diz respeito a avaliação de lesões. Estas técnicas apesar de darem mostras da sua maior precisão em comparação com a colonoscopia convencional continuam a ser preteridas muito possivelmente pelo seu custo e pela necessidade de formar profissionais aptos a executá-las.

Apesar disso, recomenda-se fortemente que todos os doentes sejam submetidos a um programa de vigilância, uma vez que estudos demonstram que pacientes com CU cujo CCR foi diagnosticado no contexto destes programas apresentaram uma sobrevida a 5 anos superior aqueles cujo diagnóstico foi estabelecido pela apresentação de sintomas. (46,47) Para além disso, estudos caso controlo revelam que uma história prévia de vigilância colonoscopia reduz o risco de desenvolver CCR em 60% - 80%.(48,49)

Segundo especialistas a melhor maneira de reduzir a incidência e a mortalidade do CCRADII é através do uso combinado de programas rígidos de vigilância, colectomia profilática e medicação anti-inflamatória.

## Referências:

- (1) Kumar V, Abbas AK, Fausto. Bases Patológicas das Doenças. 7th ed. Saunders Elsevier;2005
- (2) Crohn BB, Rosemberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 1925;170:220-228.
- (3) Vagefi PA, Longo WE. Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Colorectal Cancer* 2005;4(5):313-319.
- (4) Forbes GM: Colorectal cancer screening tests: pros and cons, and for whom? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008, 2: 197-205.
- (5) Potack J,Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver* 2008; 2:61-73.
- (6) Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 1994; 35: 1507-1508.
- (7) Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 2001; 91: 854-862.
- (8) Ahmadi A, Polayk S,Draganov PV. Colorrectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues. *World J Gastroenterol* 2009; 15(1):61-66.
- (9) Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol* 2008;14:3937–3947.
- (10) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Internal Medicine*. 17th ed.McGraw-Hill;2008
- (11) Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(2):1-5.
- (12) Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer.*Gastroenterology* 2010;138:2101-2114.
- (13) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
- (14) Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-1233.

- (15) Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104.
- (16) Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:107-120.
- (17) Soderlund S, Granath F, Brostrom O, Karlen P, Lofberg R. Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females than to Males. *Gastroenterology* 2010;138:1697-1703.
- (18) Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):378-389.
- (19) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130:1030-1038.
- (20) Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:77-85.
- (21) Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
- (22) Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2007; 25:267-269.
- (23) Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekblom A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-1362.
- (24) Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and Cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G7-G17.
- (25) Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451-459.

- (26) Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841-847.
- (27) Velayos F. Colon cancer surveillance in inflammatory bowel disease patients: current and emerging practices. *Gastroenterol Hepatol* 2008;2(6):817-825.
- (28) Butterworth JR. Chemoprevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 2009;41:338-339.
- (29) Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC. 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.
- (30) Pardi DS, Loftus EVJ, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124(4):889-893.
- (31) Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal Inflammation and Cancer. *Gastroenterology* 2011;140:1807-18016.
- (32) Umetani N, Sasaki S, Watanabe T, et al. Genetic alterations in ulcerative colitis-associated neoplasia focusing on APC, K-ras gene and microsatellite instability. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1081–1087.
- (33) Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000;60:3333–3337.
- (34) Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer research* 2009;29:2727-2738.
- (35) Rizzo A, Pallone F, Monteleone J, Fantini MC. Intestinal inflammation and colorectal cancer: A double-edged sword?. *World J Gastroenterol* 2011;17(26):3092-3100.
- (36) Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(17):2662-2669.

- (37) Itzkowitz SH, Present DH: Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 314–321.
- (38) Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107(4):934-944.
- (39) Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125(5):1311-1319.
- (40) Ullman TA, Loftus EVJ, Kakar S, Burgat LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):922-927.
- (41) Bernstaein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343(8889):71-74.
- (42) Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 882-885.
- (43) Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, Vieth M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-882.
- (44) Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest. Endosc.* 51(2)123-128(2000).
- (45) Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103(5),1611-1620(1992).
- (46) Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 105(2),418-424(1993).
- (47) Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. Clinicopathological characteristic of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 35(8889),71-74(1994).
- (48) Velayos FS, Loftus EV, Jess T et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 130(7),1941-1949(2006).

(49) Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Person P, Ekbom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 42(5),711-714(1998).

---

Fatores de risco para CCR associados à DII

**Fatores que aumentam o risco CCR**

Duração da doença

Extensão anatômica da doença

Grau histológico de inflamação

História familiar de CCR

Concomitância de CEP

Precocidade na idade de diagnóstico

*Backwash ileitis*, estenoses e pseudopolipos

Hábitos tabágicos (DC)

**Fatores que diminuem o risco de CCR**

Quimiprevenção

Colectomia profilática

Vigilância colonoscópica rígida

Hábitos tabágicos (CU)

---

Tabela 1- Fatores de risco de carcinoma colorretal associados à doença inflamatória intestinal. CCR- carcinoma colorretal; DII- doença inflamatória intestinal; CEP- colangite esclerosante primária; DC- doença de Crohn; CU-colite ulcerosa.

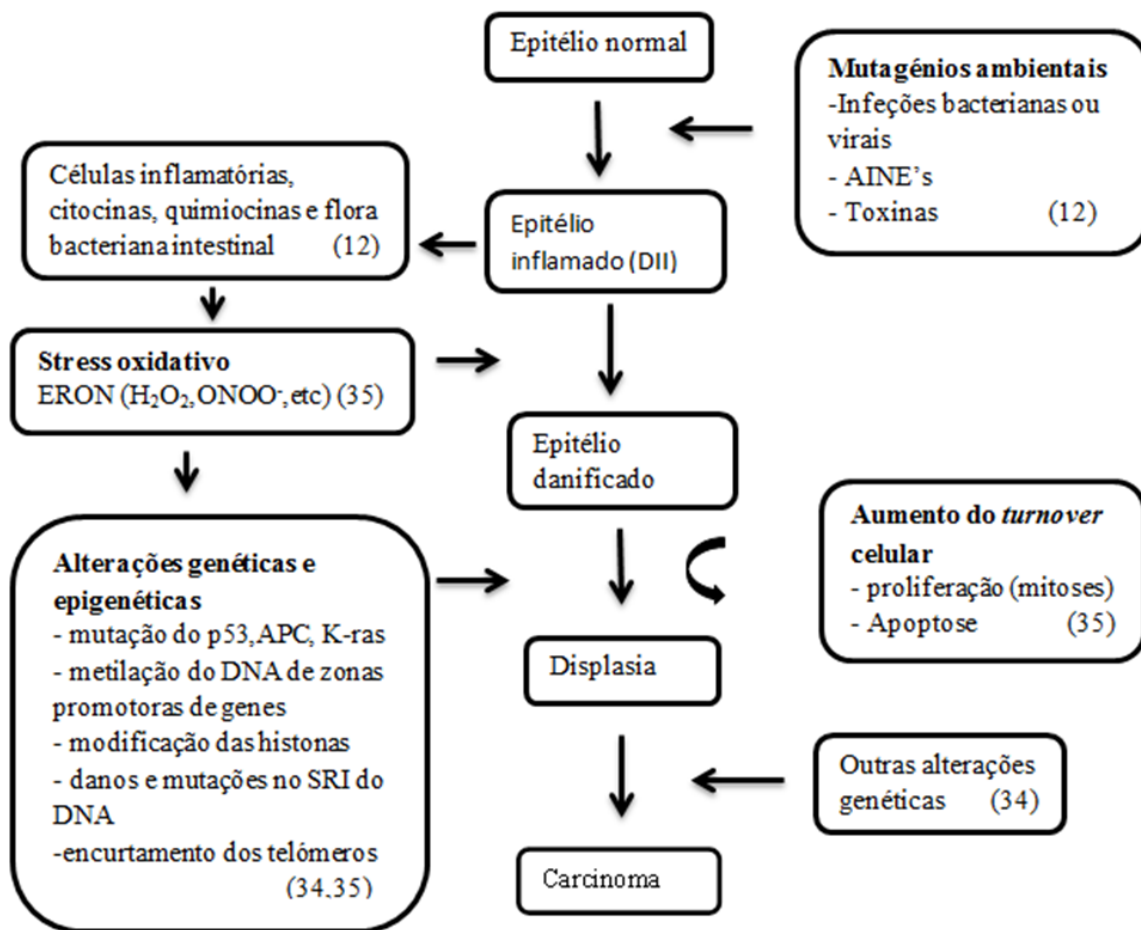


Figura 1 Papel da inflamação na carcinogênese do carcinoma colorretal associado à doença inflamatória intestinal. Em indivíduos geneticamente suscetíveis mutagénios ambientais podem desencadear a doença inflamatória intestinal. As células inflamatórias produzem espécies reativas de oxigénio e nitrogénio que induzem mutações e alterações epigenéticas nas células do epitélio cólico. Estes eventos associados a uma aumentada taxa de mitoses e à capacidade antiapoptótica que estas células adquirem resulta na formação e crescimento do carcinoma colorretal associado à doença inflamatória intestinal. AINE's- anti-inflamatórios não-esteróides; DII- doença inflamatória intestinal; ERON- espécies reativas de oxigénio e nitrogénio; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- peróxido de hidrogénio; ONOO<sup>-</sup> - peroxinitrito; SRI do DNA- sistema de reparação de incompatibilidades do DNA.

# Instruções aos Autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

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

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

### Publicações breves

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

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

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

### Artigos de revisão

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

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

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

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

### Comentários

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

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

Os comentários não devem apresentar resumos.

### Casos clínicos

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

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

### Séries de casos

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

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

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

### Cartas ao editor

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

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

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

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

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

### FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

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

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

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

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

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

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

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

#### Unidades de medida

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

#### Abreviaturas

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

#### Nomes de medicamentos

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

#### Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

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

#### Autoria

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

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

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

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

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

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

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

#### Agradecimentos

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

#### Resumos

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

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

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

#### Palavras-chave

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

#### Introdução

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

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

#### Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

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

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

#### Análise dos dados

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

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

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

#### Considerações éticas e consentimento informado

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

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

#### Resultados

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

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

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

#### Apresentação de dados numéricos

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

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

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

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

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

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

#### Tabelas e figuras

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

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

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

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

\*, †, ‡, §, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

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

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

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

As figuras devem incluir legendas.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Discussão

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

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

#### Referências

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

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

##### 1. Artigo

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

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

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

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

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

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

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

##### 5. Livro

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

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

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

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

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

##### 8. Capítulo de Livro

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

##### 9. Artigo em Formato Electrónico

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

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

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

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

#### Anexos

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

#### Conflitos de interesse

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

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

#### Autorizações

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

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

#### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

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

**Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

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

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

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

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

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

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

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

**CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

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

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

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

**MANUSCRITOS ACEITES**

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

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

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

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