



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Leila Amaro Cardoso

Abordagem Terapêutica do Esófago de Barrett

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Leila Amaro Cardoso

Abordagem Terapêutica do Esófago de Barrett

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Gastreenterologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Francisco Baldaque Silva

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Jornal Português de Gastreenterologia

março, 2012

FMUP

Eu, Leila Amaro Cardoso, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801056, 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, 21/03/2012

Assinatura: Leila Amaro Cardoso

Nome: Leila Amaro Cardoso

Endereço eletrónico: leilaamarocardoso@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 917194748

Número do Bilhete de Identidade: 12553764

Título da Monografia:

Abordagem terapêutica do Esófago de Barrett

Orientador:

Dr. Francisco Baldaque Silva

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Gastroenterologia

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: _____

Leila Amaro Cardoso

Índice

Folha de rosto.....	2
Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Tratamento farmacológico	10
Tratamento cirúrgico anti-refluxo - Fundoplicatura de Nissen.....	12
Tratamento endoscópico	12
o Ressecção Endoscópica da Mucosa (REM)	14
o Dissecção Endoscópica da Submucosa (DES)	15
o Terapia Fotodinâmica (TFD).....	16
o Ablação por Radiofrequência (ARF).....	17
o Crioterapia	19
o Terapia endoscópica multimodal.....	20
Esofagectomia.....	20
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	24

Abordagem terapêutica do Esófago de Barrett

Therapeutic management of Barrett's Oesophagus

Autora: Leila Amaro Cardoso

Afiliação institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Endereço: Rua Igreja da Areosa, n.º120, 2.ºCentro, 4200-323 Porto

E-mail: leilaamarocardoso@gmail.com

Telemóvel: 917194748

Agradecimentos:

A autora agradece ao Dr. Francisco Baldaque Silva da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto a orientação bibliográfica e revisão desta monografia.

Resumo: 286 palavras

Abstract: 251 palavras

Texto Principal: 3982 palavras

Resumo

O esófago de Barrett corresponde à transformação do epitélio pavimentoso estratificado do esófago distal em epitélio colunar metaplásico, resultando da exposição ao refluxo ácido e não ácido. O esófago de Barrett é o único precursor conhecido do adenocarcinoma do esófago, cuja mortalidade tem vindo a aumentar no mundo Ocidental.

O rastreio do esófago de Barrett continua sem aplicabilidade estabelecida dada a incapacidade de definir com precisão a população alvo para o exame endoscópico. No que concerne à vigilância, a regularidade desta é determinada pelo grau de displasia, o qual constitui o único fator de prognóstico. A avaliação histopatológica é muito dependente do operador, levando ao aumento crescente da procura de biomarcadores que possibilitem a deteção dos doentes que beneficiarão de vigilância e tratamento.

O tratamento dos doentes com esófago de Barrett tem como objetivo evitar a agressão pelo refluxo, promover a regressão ou eliminação da mucosa de Barrett diminuindo a progressão para adenocarcinoma. O tratamento farmacológico é o tratamento mais frequentemente usado. Os agentes mais utilizados na quimioprevenção são os inibidores da bomba de prótons e os anti-inflamatórios não esteroides. Por outro lado, a funduplicatura de Nissen, feita por cirurgiões experientes, alcança bons resultados no controlo da sintomatologia da doença de refluxo gastro-esofágico grave em doentes com esófago de Barrett. O tratamento endoscópico de neoplasias gastrointestinais em estádios precoces tem demonstrado superioridade em relação ao tratamento cirúrgico. As terapêuticas ablativas são eficazes na regressão do esófago de Barrett, contudo não permitem o estudo da mucosa tratada. A ressecção endoscópica da

mucosa permite ultrapassar este inconveniente já que não há destruição do tecido que poderá ser posteriormente analisado por um anátomo-patologista. A esofagectomia, com perfil menos favorável, está confinada aos doentes com adenocarcinoma não limitado à mucosa.

Palavras Chave: “Esófago de Barrett”; “Tratamento cirúrgico”; “Tratamento farmacológico”; “Técnicas Endoscópicas”

Abstract

Barrett's oesophagus results from the transformation of the squamous epithelium in the distal oesophagus into metaplastic columnar epithelium, as a consequence of the exposure to non-acidic and acidic reflux. Barrett's esophagus is the only known precursor of adenocarcinoma of the oesophagus, which mortality has been increasing in the Western World.

Barrett's oesophagus screening is not recommended due to the inability to define the target population. With regard to surveillance, it's regularity is determined by the degree of dysplasia, which is the only known prognostic factor. Histopathology is operator-dependent, leading to increase search for biomarkers that would enable detection of patients that would benefit from surveillance and treatment.

Treatment of patients with Barrett's oesophagus aims to prevent reflux aggression, promote regression or elimination of Barrett's mucosa, avoiding the progression to adenocarcinoma. The pharmacological treatment is the one most often used. The most commonly used agents for chemoprevention are the proton pump inhibitors and anti-inflammatory steroids. Moreover, the Nissen fundoplication, made by experienced surgeons, achieves good results in controlling the symptoms of severe gastro-oesophageal disease in patients with EB. Endoscopic treatment of gastrointestinal cancers in early stages has demonstrated superiority to surgical treatment. Ablative therapies are effective in regression of Barrett's oesophagus, but do not allow the study of the treated mucosa. Endoscopic mucosal resection can overcome this drawback since there is no destruction of tissue that can then be analyzed by a pathologist.

Esophagectomy has a less favorable profile and should be restricted to patients with adenocarcinoma not limited to the mucosa.

Key-words: "Barrett's oesophagus," "Surgical treatment", "Pharmacological treatment", "Endoscopic Techniques"

Introdução

O Esófago de Barrett (EB) corresponde à transformação do epitélio pavimentoso estratificado do esófago distal em epitélio colunar metaplásico, visualizado por endoscopia e confirmado na histologia[1].

A exposição ao refluxo ácido será o principal fator etiológico do EB. No entanto, apenas 5% dos indivíduos com doença de refluxo desenvolvem metaplasia, e cerca de 30% dos doentes com EB não têm sintomatologia de refluxo gastroesofágico [2, 3]. Isto leva a que outros fatores etiopatogénicos, como o refluxo não ácido, sejam considerados responsáveis pelo desenvolvimento da metaplasia intestinal [4].

O EB é o único precursor conhecido do Adenocarcinoma do Esófago (ACE) [1] e afeta 1.6% da população adulta no ocidente, fazendo deste a lesão pré-maligna mais prevalente depois dos pólipos colo-rectais [3, 5]. A carcinogénese pode desenvolver-se através de um processo gradual de transformação de epitélio sem displasia, posteriormente para Displasia de Baixo Grau (DBG), Displasia de Alto Grau (DAG) e mais tarde Adenocarcinoma (ADC) [6]. O risco anual de desenvolvimento de ADC em EB é de 0.12%, um risco muito mais baixo que o assumido anteriormente de 0.5% e considerado nas atuais *guidelines* de vigilância [7]. A identificação apropriada e o tratamento do EB nos diferentes estádios, desde metaplasia intestinal (MI) até ADC, condiciona prognósticos distintos [6]. A somar ao risco de cancro [1], o EB diminui significativamente a qualidade de vida e aumenta os custos com a saúde [8, 9].

O ACE é o tipo de carcinoma com maior aumento de incidência no Ocidente nas últimas décadas, apresentando os doentes com esta neoplasia, sobrevida de 13% aos 5 anos, consequência da doença avançada aquando do diagnóstico [10]. Como o EB é o único precursor conhecido deste tipo de carcinoma, torna-se importante detetar

precocemente e tratar atempadamente a mucosa de Barrett displásica suscetível de tratamento curativo [1, 11].

O rastreio do EB continua a ser questionável, uma vez que não está provado o seu impacto na mortalidade por ADC. Há ainda a incapacidade de definir com precisão a população alvo para o necessário exame endoscópico, que é dispendioso e invasivo. No entanto, já foram identificados diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de EB como sexo masculino, raça caucasiana, idade igual ou superior a 50 anos, sintomatologia de DRGE de longa duração e elevado índice de massa corporal [1, 12, 13].

O grau de displasia é o único fator de prognóstico conhecido, ditando a regularidade da vigilância; no entanto, por ser operador dependente deve ser sempre confirmado por um patologista experiente [1].

Há uma procura crescente de biomarcadores que permitam uma melhor estratificação do risco de progressão para ADC em doentes com EB. Múltiplos biomarcadores têm sido propostos mas muito poucos têm sido atualmente estudados de forma adequada em estudos prospetivos. Quando se obtiver tal estratificação, será possível de uma forma mais precoce e eficaz saber quais os doentes que beneficiarão de vigilância e quais os que beneficiarão de tratamento [14]. No entanto, nenhum marcador ou painel está correntemente validado para uso na prática clínica [1].

No que se refere ao tratamento do esófago de Barrett, este pode ser dividido em 3 categorias: tratamento farmacológico, endoscópico ou cirúrgico. Pretende-se com estas abordagens terapêuticas diminuir a agressão pelo refluxo gastroesofágico, promover a regressão ou eliminação da mucosa de Barrett, evitar a progressão para adenocarcinoma ou tratar formas neoplásicas precoces [15].

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a abordagem terapêutica no EB com o intuito de verificar quais as terapêuticas utilizadas na atualidade, sua eficácia e indicações.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico é o mais frequentemente usado em doentes com EB, pretendendo, através da diminuição da agressão pelo refluxo ácido, evitar ou atrasar a progressão para mucosa de Barrett displásica. Os agentes mais utilizados na quimioprevenção em doentes com EB são os inibidores da bomba de prótons (IBP) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) [13].

Apesar da ausência de estudos prospetivos que evidenciem a relação direta do uso de IBP na prevenção do adenocarcinoma e mortalidade associada, sabe-se que a secreção ácida provoca alterações no DNA da mucosa que levam ao aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose [16], a acrescentar, estudos retrospectivos demonstram uma diminuição no desenvolvimento de displasia na mucosa de Barrett com a utilização destes fármacos [17]. Pelo referido, a evidência para a utilização dos IBP na inibição da secreção ácida e quimioprevenção no EB permanece indireta. A prescrição destes fármacos em doentes com EB é frequente, independentemente das preocupações da quimioprevenção, pois é comumente a forma usada na prevenção da sintomatologia da DRGE crónica. Contudo, não há dados que suportem que o aumento da dose, para além da usada no controlo da sintomatologia de DRGE, tenha alguma repercussão na prevenção do ACE. Com isto se infere, que a dose ótima para o tratamento farmacológico permanece desconhecida [13].

Os melhores resultados na quimioprevenção foram alcançados com os AINEs, estando o seu uso associado não só à diminuição de expressão de biomarcadores de aneuploidia e tetraploidia, como também a uma redução de risco de progressão para ACE com uma razão de risco de 0.57 (95% intervalo de confiança 0.47-0.71) [18, 19]. No entanto, num estudo prospetivo randomizado não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, aquando da utilização de 200mg de celecoxib (inibidor

seletivo da COX2) duas vezes por dia em doentes com EB com DBG e DAG, no que respeita à presença de displasia entre os dois grupos tratados [20].

O estudo randomizado AspECT –*The Aspirin Eesomeprazole Chemoprevention Trial* - ainda a decorrer, comparou o uso de baixas e altas doses de esomeprazole com ou sem associação de aspirina, e até ao momento, a taxa de efeitos laterais reportada no grupo com os dois fármacos tem sido baixa, sugerindo que esta associação será possível. Quando este estudo estiver concluído, conseguir-se-á saber se a dose dupla de IBP terá um efeito mais protetor que a dose única. [21]. Por outro lado, poderá confirmar o efeito protetor da baixa dose de aspirina referida noutros estudos epidemiológicos [18, 22].

O refluxo biliar, principalmente a sua componente de ácidos biliares hidrofóbicos, poderá ter também um papel na etiopatogénese e progressão do EB [23, 24]. Estudos envolvendo a administração oral do Ácido Ursodesoxicólico (AUDC), na colangite esclerosante e cirrose biliar primária, demonstraram alteração para um perfil menos agressivo dos ácidos biliares [25]. Esta alteração associa-se a uma mudança do conteúdo biliar do refluxo gastroesofágico. Este potencial efeito benéfico do AUDC não foi confirmado no estudo de A. Bozikas e colaboradores, em que a adição de AUDC a IBP não se associou a alterações dos parâmetros inflamatórios, de proliferação e displasia da mucosa de Barrett [26].

Tratamento cirúrgico anti-refluxo - Funduplicatura de Nissen

A funduplicatura, quer por laparotomia [27] quer por laparoscopia [28], realizada por cirurgiões experientes, alcança resultados excelentes no controlo da sintomatologia da DRGE grave em doentes com EB [29]. A cirurgia constitui uma alternativa tanto nos casos de intolerância aos IBP, como nos casos de resposta incompleta. Em doentes jovens, pode constituir uma opção mais barata do que o uso crónico de IBP, permitindo, de acordo com alguns estudos, um melhor controlo do refluxo comparativamente à terapêutica médica [30]. Para além do referido, a funduplicatura, quando eficaz, diminui o refluxo patológico dos constituintes acídicos e não acídicos (como bÍlis) do conteúdo gástrico [31], condição não verificada em doentes em monoterapia com IBP. Apesar do referido, a funduplicatura não é preconizada como medida para evitar a progressão para ACE [32]. A acrescentar, Lagergren e colaboradores, após 5 anos de seguimento, reportaram não haver diferenças no que respeita à progressão da doença, entre grupos submetidos a cirurgia anti-refluxo e a terapêutica de supressão ácida [33].

Tratamento endoscópico

O tratamento endoscópico de neoplasias gastrointestinais em estádios precoces tem demonstrado superioridade em relação ao tratamento cirúrgico em termos de morbilidade e mortalidade, cura, preservação do órgão, segurança, tempo de hospitalização e custo-efetividade [6, 34]. Para que o tratamento endoscópico seja o indicado, é necessário que estes pré-requisitos superem o risco de metastização à distância [34].

As terapêuticas endoscópicas podem ser divididas em tipos distintos: as de ressecção e as ablativas.

A primeira modalidade corresponde à ressecção endoscópica da mucosa (REM) e à dissecação endoscópica da submucosa (DES), as quais permitem a recolha de peça histológica e consequente diagnóstico, estadiamento local e tratamento [35].

As terapêuticas ablativas permitem destruição tecidual, mas sem análise histológica. Estas podem ser classificadas em técnicas térmicas geradoras de calor, como ablação por radiofrequência (RFA), electrocoagulação multipolar e coagulação por argon plasma; técnicas fotoquímicas, como terapêutica fotodinâmica (TFD) e, por último, a técnica de crioterapia.

A terapia endoscópica multimodal, que utiliza a técnica de ressecção das lesões visíveis seguida por técnica de ablação do EB remanescente, tem sido cada vez mais usada na última década devido aos bons resultados que tem demonstrado [36].

Modalidades como, coagulação com argon plasma, electrocoagulação multipolar e terapêuticas com laser têm sido abandonadas na prática clínica, dado o elevado risco de recorrência e de desenvolvimento de glândulas subepiteliais, a que estão associadas [37].

O desenvolvimento de glândulas subepiteliais constitui uma preocupação associada ao uso das diferentes técnicas ablativas e resulta da formação do neopitélio escamoso sobre ilhas de mucosa de Barrett, não passíveis de deteção no exame endoscópico de vigilância. Embora alguns estudos sugiram que o tecido metaplásico subepitelial não tenha risco de transformação maligna [38], *case reports* sobre displasia e adenocarcinoma em glândulas metaplásicas subepiteliais continuam a levantar este problema [39, 40].

Estas técnicas são executadas em associação com a inibição da secreção ácida, apesar de ainda não estar quantificado o grau ideal desta supressão [41].

- **Ressecção Endoscópica da Mucosa (REM)**

Na REM uma ansa diatérmica é usada para remover a mucosa de Barrett displásica obtendo-se uma ou mais peças histológicas que podem ser usadas na avaliação da invasão em profundidade e do potencial curativo [13]. A remoção de neoplasias em estádios precoces confinadas à mucosa, está associada a uma sobrevida de 98% aos 5 anos [42, 43]

Os dois métodos de REM mais usados são a “aspiração e corte” e a ressecção com múltiplas ligaduras. Na primeira, a lesão da mucosa é aspirada para o interior de uma *cap* colocada na extremidade do endoscópio, sendo a mucosa posteriormente removida com uma ansa. Na segunda, é introduzida uma ligadura elástica em torno do segmento de mucosa aspirada, sendo a ligadura e o pseudopólipo criado, removidos posteriormente com uma ansa [14, 44].

A REM pode alterar o diagnóstico obtido previamente na biópsia convencional e pode revelar invasão submucosa não detetada anteriormente pela ecoendoscopia, mesmo em casos de neoplasias com lesões planas [45, 46].

Dado a análise histopatológica raramente ser extemporânea, e devido ao facto da REM ter um elevado perfil de segurança, recorre-se na maioria das vezes à ressecção endoscópica completa da mucosa neoplásica.

A REM parcial é mais utilizada para lesões visíveis endoscopicamente e sugestivas de malignidade. A sua principal limitação é o elevado risco de metaplasia residual e recorrência local. Muitos estudos têm demonstrado uma elevada taxa de desenvolvimento de lesões síncronas e metácronas, as quais variam de 14% a 47%, aumentando ao longo do tempo de vigilância [47, 48]. A vigilância endoscópica 6-8 semanas após a REM tem como objetivo a avaliação do epitélio de Barrett

remanescente e a pesquisa de lesões neoplásicas. O epitélio remanescente pode ser facilmente removido por ablação. A ARF reduz o risco de neoplasia associado a um elevado perfil de segurança [49].

O sucesso da ressecção endoscópica depende da avaliação cuidadosa do epitélio e da remoção das lesões neoplásicas. As possíveis complicações da REM são: estenoses (risco, que aumenta com o aumento da área ressecada), sangramento e perfuração. De notar, que estas complicações são passíveis de tratamento endoscópico [50-53].

- **Dissecção Endoscópica da Submucosa (DES)**

No Japão a DES é a técnica de eleição no que toca ao tratamento das neoplasias gastrointestinais precoces [34]. Uma meta-análise recente demonstrou taxas significativamente mais altas de ressecção em bloco e ressecção curativa para a DES, quando comparada com a REM [54]. Contudo, todos os estudos controlados e randomizados envolvendo DES, são reportados à Ásia. Resultados diferentes podem ser obtidos no Ocidente devido à limitada prática nesta técnica que é exigente e mais suscetível a complicações. A aplicação da DES no esófago é difícil, comparativamente ao estômago, por questões anatómicas e frequente associação a fibrose e formação de cicatriz relacionadas com inflamação induzida por DRGE [34].

O nível de evidência mostrando superioridade da DES em relação à REM no EB é ainda baixo. Contudo, a DES pode tornar-se o tratamento de eleição no Ocidente devido às suas potenciais vantagens de ressecção [34].

- **Terapia Fotodinâmica (TFD)**

O objetivo da TFD é a destruição através da luz de tecido metaplásico e neoplásico fotossensível [55]. Um agente fotossensibilizante é primeiramente administrado, o qual se acumula no tecido pré-maligno e maligno, antes da terapêutica de ativação de luz. O fotossensibilizador mais utilizado é o porfímero de sódio, de administração intravenosa e com aplicação 72h antes da terapêutica. Alternativamente, o ácido 5-aminovulínico (ALA) oral e o cloro m-tetrahidroxifenil (mTHPC) intravenoso podem também ser usados. A ativação do agente ocorre com a exposição à luz por via endoscópica, através de um cilindro ou por difusão sobre o tecido alvo. As moléculas ativadas reagem com o oxigénio, levando à formação de espécies reativas de oxigénio que causam apoptose celular [56].

Em 2007, um estudo multicêntrico randomizado em indivíduos com EB e DAG, usando dose dupla de omeprazol oral (20 mg) com ou sem aplicação de TFD com porfímero de sódio, revelou que a TFD foi significativamente mais eficaz que a toma isolada de IBP na eliminação da DAG aos 5 anos (77% vs 39%, $p < 0.0001$) [57]. A progressão para carcinoma foi outro *outcome* analisado, mostrando uma diferença significativa no grupo TFD/IBP, com metade de probabilidade de desenvolvimento de carcinoma (15% vs 29%, $p = 0.004$) e maior tempo de progressão para cancro.

Os indivíduos tratados com TFD devem permanecer em vigilância endoscópica, podendo ser necessária a realização de mais do que uma aplicação de TFD [1].

Overhold e colaboradores realizaram outro estudo com porfímero de sódio em 103 doentes com DBG, DAG e carcinoma precoce com uma média de seguimento de 50.65 meses [58]. As taxas de sucesso da intenção de tratar foram 92.9%, 77.5% e 44.4

% nos grupos com DBG, DAG e carcinoma precoce, respetivamente. Três pacientes (4.6%) desenvolveram adenocarcinoma subepitelial. Com a aplicação de uma sessão de TFD as estenoses ocorreram em 18% dos doentes, com duas sessões em 50% e em 30% quando considerados todos os doentes tratados.

As maiores limitações associadas à TFD são a fotossensibilidade que impede a exposição solar nos primeiros dias após a terapêutica, a toracalgia e o elevado risco de aparecimento de estenoses (27-34% [59]). Estas aparecem geralmente um mês após terapêutica e muitas vezes associam-se a disfagia [60]. A utilização do ácido 5-aminovulínico apesar de apresentar menor fotossensibilidade e menor número de estenoses que o porfímero de sódio parece ser menos eficaz [61, 62].

Prasad e colaboradores demonstraram que história prévia de estenoses, ressecção prévia da mucosa e mais do que uma aplicação de TFD por sessão, constituem fatores de risco para o desenvolvimento de estenoses após TFD [60].

Outra preocupação associada ao uso da TFD é o surgimento de glândulas subepiteliais com potencial de transformação neoplásica.[40, 58].

- **Ablação por Radiofrequência (ARF)**

A ARF tem ganho popularidade como a modalidade preferencial na ablação do EB [63], e tal como a TFD é utilizada no tratamento de segmentos longos [55]. Nesta técnica podem utilizar-se duas sondas, uma circunferencial (Halo 360) e outra focal (Halo 90), ambas utilizando uma série de elétrodos pouco espaçados entre si e que libertam energia por radiofrequência produzindo ablação da mucosa [13]. Este sistema foi concebido com a intenção de induzir uma destruição térmica circunferencial e uniforme cuja profundidade é controlada por um gerador que regula a intensidade,

densidade e duração da energia aplicada [13]. Cerca de 2-3 meses após a ablação inicial é realizado um estudo endoscópico de controlo e qualquer metaplasia ou displasia residual é sujeita a novo tratamento de ablação [13, 14]. Com o uso dos 2 tipos de sondas, a erradicação completa do epitélio de Barrett é frequentemente obtida.

Os efeitos laterais da ARF incluem estenose esofágica (6%), hemorragia gastrointestinal (1%) e toracalgia (2%). Estas complicações são menos frequentes que as associadas à TFD, sendo rara a ocorrência de lacerações e perfurações [6, 14].

O primeiro grande estudo de ARF no EB, Ablação da Metaplasia Intestinal (AIM), foi realizado entre 2003 e 2005, em doentes com EB sem displasia. Este estudo multicêntrico demonstrou 70% de remissão completa do EB 1 ano após ARF nos indivíduos tratados com a sonda circunferencial, sem evidência nem de estenoses nem de formação de glândulas subepiteliais entre os 4306 fragmentos de biópsia analisados [64]. Um estudo subsequente, o AIM II, registou 98% de remissão completa do EB com a aplicação suplementar de sonda focal no EB remanescente [65].

Num estudo recente multicêntrico e caso-controlo, 127 indivíduos com EB com displasia (DAG e DAB) submetidos a ARF foram comparados com um grupo controlo. Após o primeiro ano, de acordo com a análise de intenção de tratar, nos paciente com DBG, a erradicação completa da displasia ocorreu em 90.5% no grupo de ARF e em 22.7% no grupo controlo ($p<0.001$). No subgrupo com DAG, a erradicação completa ocorreu em 81% no grupo com ablação e 19% no grupo controlo ($p<0.001$). No total, 77.4% dos pacientes tratados e 2.3% do grupo controlo demonstraram erradicação completa da MI ($p<0.001$). Verificou-se menor progressão de doença no grupo com ablação (3.6% vs 16.3%, $p=0.03$) e menor desenvolvimento de cancro (1.2% vs 9.3%, $p=0.045$). No grupo tratado a frequência de toracalgia foi maior e a taxa de

estenoses foi de 6% [66], no entanto, esta taxa é mais baixa do que as descritas na REM, conferindo à ARF uma vantagem significativa no tratamento da DAG plana no EB.

- **Crioterapia**

A crioterapia é a mais recente técnica no campo das terapêuticas ablativas. Este método utiliza *spray* de nitrogénio líquido, em ciclos de gelo-degelo, resultando na destruição do tecido por interrupção do metabolismo intracelular e isquemia tecidual, com relativa preservação da matriz extracelular promovendo assim uma menor formação de fibrose [67, 68]. O facto de não exigir o contacto direto da sonda de crioterapia com a mucosa é uma mais valia para a ablação de áreas de mucosa irregular [14]. No entanto, o embaciamento da lente com o gás nitrogenado pode dificultar a visualização durante o procedimento [14]. Na crioterapia usa-se um tubo descompressor gástrico que possibilita a remoção adequada do excesso de gás nitrogenado com o intuito de prevenir a perfuração. Usando esta técnica, pode repetir-se o tratamento 4 a 6 semanas após a primeira sessão, de forma a assegurar a remissão completa das áreas com EB [6].

A eficácia e segurança da crioterapia foram analisadas num estudo multicêntrico com 77 indivíduos, tendo-se verificado reversão da respetiva lesão em 94% dos casos de DAG e em 100% dos casos com CIM e ADE. Alcançou-se a remissão completa da mucosa de Barrett em 53%, 75% e 67% dos indivíduos com DAG, CIM, e ADE, respetivamente. Não houve registo de complicações em 48% dos 323 procedimentos. Três indivíduos desenvolveram estenose esofágica que se resolveu com dilatação. As outras complicações incluíram toracalgia, odinofagia, dor de garganta e perfuração gástrica, num doente, com Síndrome de Marfan [69].

- **Terapia endoscópica multimodal**

Em indivíduos com lesões visíveis, a combinação da REM e da ARF tem sido estudada e preconizada pela maioria dos centros de referência. Pouw e colaboradores estudaram o papel da REM para lesões visíveis seguida de ARF dos segmentos remanescentes [70]. A erradicação completa de toda a displasia e MI foi alcançada em 43 indivíduos (98%). As complicações pós-ablação incluíram laceração da mucosa nos locais com REM aplicada previamente (n=3) e disfagia transitória (n=4). Não se registaram casos de displasia após 21 meses de seguimento [70].

Num estudo europeu multicêntrico incluindo 24 indivíduos e envolvendo REM das lesões visíveis seguida de ARF do restante Barrett, verificou-se erradicação da neoplasia em 95% e em 88% das MI. Estas taxas melhoraram para 100% e 96%, respetivamente, após REM adicional em dois indivíduos. Não houve recorrência da neoplasia após um seguimento de 22 meses [49].

Esofagectomia

A esofagectomia foi até há poucos anos o *gold standart* no tratamento do Esófago de Barrett com DAG. Com esta técnica é possível eliminar todo o tecido com risco de malignização, obter tecido para avaliação do grau de invasão (ao contrário das técnicas ablativas) e por fim, remover os gânglios linfáticos que poderiam estar envolvidos (ao contrário da REM e das técnicas ablativas) [6, 13]. Estudos revelam que o risco de metástases no CIM é baixo, cerca de 4%, e perante o exposto anteriormente tem havido alterações na forma como é ponderada a esofagectomia nestes pacientes, já que o risco de metastização é inferior à mortalidade de muitas das séries publicadas de esofagectomias [71]. O carácter menos invasivo da REM e das técnicas ablativas,

combinado com a elevada taxa de reversão do epitélio, leva a que a terapêutica endoscópica seja considerada uma boa alternativa à cirurgia nestes doentes [63].

Relativamente às terapêuticas endoscópicas, a esofagectomia esta associada a elevada morbidade e mortalidade [72]. Em algumas séries de pacientes com ADC tratados com esofagectomia, a taxa de mortalidade operatória excedeu os 20% (2). Tais valores dependem não só da experiência do operador, como também da idade e das comorbilidades dos doentes [13]. A esofagectomia está associada a morbidade considerável, envolvendo disfagia, saciedade precoce, perda de apetite e fadiga, os quais podem prejudicar seriamente a qualidade de vida [13].

Conclusão

O EB é um precursor do adenocarcinoma do esófago que apresenta mortalidade elevada e cuja incidência está a aumentar no mundo Ocidental. Para que a realidade epidemiológica do EB seja estabelecida é necessário que exista um consenso na sua definição.

Mesmo sabendo que a maioria dos doentes com EB não evoluirá para formas displásicas, a vigilância periódica com realização de biopsias, está recomendada para todos os doentes com EB, de acordo com as recomendações para cada estágio.

Quanto ao tratamento farmacológico, tanto com IBPs como com a aspirina (em doentes com patologia cardíaca), são aconselhados e comuns na prática clínica, apesar do seu benefício não estar demonstrado pela maioria dos estudos até agora publicados.

As terapêuticas endoscópicas com preservação do órgão têm vindo a superar a esofagectomia. O sucesso das primeiras relaciona-se com a correta seleção dos indivíduos e com o avanço nas técnicas de deteção das lesões. Todas as lesões visíveis devem ser removidas por REM ou DES para o correto estadiamento e para assegurar a adequada ressecção das margens. Nestes doentes, a restante mucosa de Barrett deve ser removida na totalidade de forma a eliminar lesões síncronas e evitar o surgimento de lesões metácronas. Para segmentos superiores a 5cm o uso da terapêutica multimodal com ARF leva à diminuição do número de estenoses em relação à ressecção endoscópica completa. Entre as técnicas ablativas a mais utilizada e com evidência de menores efeitos laterais continua a ser a ARF mas são precisos mais estudos prospetivos comparando as diferentes técnicas ablativas.

Nos casos de DAG e ACE em estádios precoces a REM e as terapêuticas ablativas serão a opção na maioria dos casos, tendo a cirurgia um papel limitado neste contexto.

No caso de ACE em estádios avançados com invasão da submucosa ou metastização linfática, o tratamento endoscópico não deverá ser preconizado, podendo a esofagectomia ser a melhor terapêutica.

Portanto, apesar da importante investigação que tem sido desenvolvida nos últimos anos, ainda há muito por saber no tratamento do EB, nomeadamente a sobrevida e as taxas de remissão a longo prazo após tratamento endoscópico no EB não displásico e no EB displásico e o significado e importância das glândulas subepiteliais. Seria também importante comparar os custos e qualidade de vida associados às diferentes terapêuticas endoscópicas e cirúrgicas, e o impacto clínico da vigilância endoscópica.

Bibliografia

1. Wang, K.K. and R.E. Sampliner, *Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(3): p. 788-97.
2. Moayyedi, P. and N.J. Talley, *Gastro-oesophageal reflux disease*. Lancet, 2006. **367**(9528): p. 2086-100.
3. Ronkainen, J., et al., *Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study*. Gastroenterology, 2005. **129**(6): p. 1825-31.
4. Badreddine, R.J. and K.K. Wang, *Barrett esophagus: an update*. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2010. **7**(7): p. 369-78.
5. Jankowski, J., et al., *Diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. BMJ, 2010. **341**: p. c4551.
6. Chennat, J. and I. Waxman, *Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma*. World journal of gastroenterology : WJG, 2010. **16**(30): p. 3780-5.
7. Hvid-Jensen, F., et al., *Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus*. The New England journal of medicine, 2011. **365**(15): p. 1375-83.
8. Lao, C.D., et al., *Dysplasia in Barrett esophagus*. Cancer, 2004. **100**(8): p. 1622-7.
9. Willich, S.N., et al., *Cost-of-disease analysis in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's mucosa*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**(3): p. 371-6.
10. Eloubeidi, M.A., et al., *Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope?* The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(7): p. 1627-33.
11. Pohl, H. and H.G. Welch, *The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(2): p. 142-6.
12. Conio, M., et al., *Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study*. International journal of cancer. Journal international du cancer, 2002. **97**(2): p. 225-9.
13. Spechler, S.J., et al., *American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2011. **140**(3): p. e18-52; quiz e13.
14. Spechler, S.J., et al., *History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2010. **138**(3): p. 854-69.
15. Oh, D.S. and S.R. Demeester, *Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus*. World journal of gastroenterology : WJG, 2010. **16**(30): p. 3762-72.
16. Fitzgerald, R.C., M.B. Omary, and G. Triadafilopoulos, *Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model*. The Journal of clinical investigation, 1996. **98**(9): p. 2120-8.
17. El-Serag, H.B., et al., *Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus*. The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(10): p. 1877-83.
18. Corley, D.A., et al., *Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 47-56.

19. Vaughan, T.L., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study*. The lancet oncology, 2005. **6**(12): p. 945-52.
20. Heath, E.I., et al., *Secondary chemoprevention of Barrett's esophagus with celecoxib: results of a randomized trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(7): p. 545-57.
21. Das, D., A.P. Chilton, and J.A. Jankowski, *Chemoprevention of oesophageal cancer and the AspECT trial*. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer, 2009. **181**: p. 161-9.
22. Ilyas, S., C.J. DeMars, and N.S. Buttar, *Chemoprevention in Barrett's esophagus*. Journal of gastrointestinal cancer, 2007. **38**(1): p. 1-9.
23. Crosignani, A., et al., *Changes in bile acid composition in patients with primary biliary cirrhosis induced by ursodeoxycholic acid administration*. Hepatology, 1991. **14**(6): p. 1000-7.
24. Rudolph, G., et al., *Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of cholic acid and chenodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 1993. **17**(6): p. 1028-32.
25. Rost, D., et al., *Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2004. **40**(3): p. 693-8.
26. Bozikas, A., et al., *The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus*. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E, 2008. **21**(4): p. 346-54.
27. Parrilla, P., et al., *Barrett's esophagus without esophageal stricture does not increase the rate of failure of Nissen fundoplication*. Annals of surgery, 2003. **237**(4): p. 488-93.
28. Attwood, S.E., et al., *Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience*. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2008. **12**(10): p. 1646-54; discussion 1654-5.
29. Dent, J., *Barrett's esophagus: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2011. **26 Suppl 1**: p. 11-30.
30. Epstein, D., L. Bojke, and M.J. Sculpher, *Laparoscopic fundoplication compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: cost effectiveness study*. BMJ, 2009. **339**: p. b2576.
31. Jankowski, J.A., et al., *Barrett's metaplasia*. Lancet, 2000. **356**(9247): p. 2079-85.
32. Lagergren, J., et al., *The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery*. Gastroenterology, 2010. **138**(4): p. 1297-301.
33. Parrilla, P., et al., *Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus*. Annals of surgery, 2003. **237**(3): p. 291-8.
34. Neuhaus, H., *Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in the West--too many concerns and caveats?* Endoscopy, 2010. **42**(10): p. 859-61.
35. Menon, D., et al., *Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy*. BMC gastroenterology, 2010. **10**: p. 111.

36. Buttar, N.S., et al., *Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2001. **54**(6): p. 682-8.
37. Waxman, I. and V.J. Konda, *Mucosal ablation of Barrett esophagus*. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 2009. **6**(7): p. 393-401.
38. Hornick, J.L., et al., *Buried Barrett's epithelium following photodynamic therapy shows reduced crypt proliferation and absence of DNA content abnormalities*. The American journal of gastroenterology, 2008. **103**(1): p. 38-47.
39. Mino-Kenudson, M., et al., *Buried dysplasia and early adenocarcinoma arising in barrett esophagus after porfimer-photodynamic therapy*. The American journal of surgical pathology, 2007. **31**(3): p. 403-9.
40. Van Laethem, J.L., et al., *Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus*. Gut, 2000. **46**(4): p. 574-7.
41. Sharma, P., et al., *A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop*. Gastroenterology, 2004. **127**(1): p. 310-30.
42. Shaheen, N.J. and J.E. Richter, *Barrett's oesophagus*. Lancet, 2009. **373**(9666): p. 850-61.
43. Wong, T., J. Tian, and A.B. Nagar, *Barrett's surveillance identifies patients with early esophageal adenocarcinoma*. The American journal of medicine, 2010. **123**(5): p. 462-7.
44. Fleischer, D.E. and V.K. Sharma, *Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using the Halo system*. Digestive diseases, 2008. **26**(4): p. 280-4.
45. Larghi, A., et al., *EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2005. **62**(1): p. 16-23.
46. Moss, A., et al., *Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(6): p. 1276-83.
47. Ell, C., et al., *Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2000. **118**(4): p. 670-7.
48. Nijhawan, P.K. and K.K. Wang, *Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2000. **52**(3): p. 328-32.
49. Pouw, R.E., et al., *Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2010. **8**(1): p. 23-9.
50. Seewald, S., et al., *Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma*. Gastrointestinal endoscopy, 2003. **57**(7): p. 854-9.
51. Peters, F.P., et al., *Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(7): p. 1449-57.
52. Lopes, C.V., et al., *Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma*. Surgical endoscopy, 2007. **21**(5): p. 820-4.

53. Chennat, J., et al., *Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience*. The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(11): p. 2684-92.
54. Cao, Y., et al., *Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract*. Endoscopy, 2009. **41**(9): p. 751-7.
55. Wani, S., H. Sayana, and P. Sharma, *Endoscopic eradication of Barrett's esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2010. **71**(1): p. 147-66.
56. Gross, S.A. and H.C. Wolfsen, *The role of photodynamic therapy in the esophagus*. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America, 2010. **20**(1): p. 35-53, vi.
57. Overholt, B.F., et al., *Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia*. Gastrointestinal endoscopy, 2007. **66**(3): p. 460-8.
58. Overholt, B.F., M. Panjehpour, and D.L. Halberg, *Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results*. Gastrointestinal endoscopy, 2003. **58**(2): p. 183-8.
59. Wolfsen, H.C., et al., *Clinical experience of patients undergoing photodynamic therapy for Barrett's dysplasia or cancer*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2004. **20**(10): p. 1125-31.
60. Prasad, G.A., et al., *Predictors of stricture formation after photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus*. Gastrointestinal endoscopy, 2007. **65**(1): p. 60-6.
61. Hage, M., et al., *5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial*. Gut, 2004. **53**(6): p. 785-90.
62. Peters, F., et al., *Poor results of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for residual high-grade dysplasia and early cancer in barrett esophagus after endoscopic resection*. Endoscopy, 2005. **37**(5): p. 418-24.
63. Shaheen, N.J. and D.J. frantz, *When to consider endoscopic ablation therapy for barrett's esophagus*. Current Opinion in gastroenterology, 2010. **26**: p. 361-366.
64. Sharma, V.K., et al., *Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients*. Gastrointestinal endoscopy, 2007. **65**(2): p. 185-95.
65. Fleischer, D.E., et al., *Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up*. Gastrointestinal endoscopy, 2008. **68**(5): p. 867-76.
66. Shaheen, N.J., et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia*. The New England journal of medicine, 2009. **360**(22): p. 2277-88.
67. Kuflik, E.G., *Cryosurgery updated*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1994. **31**(6): p. 925-44; quiz 944-6.
68. Wynn, T.A., *Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(3): p. 524-9.
69. Greenwald, B.D., et al., *Safety, tolerability, and efficacy of endoscopic low-pressure liquid nitrogen spray cryotherapy in the esophagus*. Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E, 2010. **23**(1): p. 13-9.

70. Pouw, R.E., et al., *Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection*. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2008. **12**(10): p. 1627-36; discussion 1636-7.
71. Oh, D.S., et al., *Clinical biology and surgical therapy of intramucosal adenocarcinoma of the esophagus*. Journal of the American College of Surgeons, 2006. **203**(2): p. 152-61.
72. Spechler, S.J., et al., *American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2011. **140**(3): p. 1084-91.

Anexo I

Normas de publicação do Jornal Português de Gastrenterologia

1. OBJECTIVOS E ÂMBITO

O GE-Jornal Português de Gastroenterologia é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva e Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado.

O GE-Jornal Português de Gastroenterologia publica artigos originais sobre todos os temas da Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva e Hepatologia, ou com eles relacionados. São também publicados artigos de revisão, casos clínicos, imagens, cartas ao editor e outros que se incluam na estrutura editorial da revista (recomendações, artigos sobre a prática clínica gastroenterológica, notícias de reuniões de sociedades científicas, por ex).

Os artigos devem preferencialmente ser redigidos em inglês. Os artigos em língua portuguesa também podem ser submetidos a apreciação.

2. NORMAS GERAIS

Os manuscritos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os "Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas" elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas e actualizada em Outubro de 2008 e disponível em www.ICMJE.org (N Engl J Med 1991; 324: 424-428).

Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva e Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito do Corpo Editorial da Revista.

A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por elementos do Conselho Científico, cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores. Estes disporão de um período de um mês para propor eventuais modificações. Os manuscritos recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem revistos.

Os originais devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade

3. TIPOS DE PUBLICAÇÃO

O GE-Jornal Português de Gastroenterologia aceita os seguintes tipos de publicação:

- a) artigos originais, de investigação clínica ou básica
- b) artigos de revisão (incluindo revisões sistemáticas e meta-análises) de temas clínicos ou de ciência básica
- c) casos clínicos
- d) editoriais, escritos a convite do Editor e consistindo num comentário a artigos publicados na revista ou a um assunto considerado de especial relevância
- e) carta ao Editor, consistindo em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados
- f) Imagens em Gastroenterologia e Hepatologia
- g) Instantâneos Endoscópicos
- h) Normas de orientação (guidelines)

4. SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Instruções aos Autores

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações de acordo com as normas, antes de serem revistos pelos membros do Conselho Científico.

4.1. Apenas serão considerados para publicação os manuscritos submetidos por via electrónica através do seguinte endereço electrónico: gejornal@mail.telepac.pt.

4.2. Os manuscritos deverão ser preparados obedecendo à seguinte ordem:

- a) Carta de apresentação
- b) Minuta da carta de submissão a enviar ao Editor, digitalizada, para o E-mail gejornal@mail.telepac.pt:

Editor

GE-Jornal Português de Gastroenterologia

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____, (Ref.ª GE ___/10) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum copyright e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os autores têm direito ao copyright.

Todos os autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os autores, ao submeterem o trabalho para publicação, transferem para o GE-Jornal Português de Gastroenterologia todos os direitos de copyright do artigo.

Todos os autores devem assinar

Data: ___/___/20___

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

Deverá ser dirigida ao Editor, incluindo: um curto resumo, a razão pela qual os autores entendem que o artigo merece ser publicado, afirmação de que o artigo não foi publicado ou simultaneamente submetido para publicação em nenhuma outra revista

Todos os autores devem assim discriminar que concordam com o conteúdo do artigo, qual a contribuição de cada um e referência a eventuais conflitos de interesse.

c) Página do título

I. Título

Em Português e Inglês, deverá ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 40 com espaços.

II. Autores

A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do Serviço, Departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado.

III. Patrocínios

Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.

IV. Correspondência

Referir o nome, endereço, telefone, fax e endereço de correio electrónico do autor a quem deverá ser enviada a correspondência.

d) Resumo e palavras-chave

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 350 palavras no caso de trabalhos originais. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas em rodapé.

Caso se trate de um caso clínico, o resumo não pode ultrapassar 180 palavras.

No final do resumo deverão constar um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta na lista do Index Medicus: "Medical Subject Headings (MeSH) <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

e) Texto

O texto deve ser enviado em formato digital (e-mail), a dois espaços, com letra 12 e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows. Todas as páginas devem ser numeradas.

Nos artigos originais deverá incluir as seguintes secções: introdução, material e métodos, resultados e discussão. Nos casos clínicos deverá incluir as seguintes secções: introdução, caso clínico e discussão. Os artigos originais não deverão exceder as 4.000 palavras. Os casos clínicos não devem exceder as 2.000 palavras e 25 referências.

Deverá incluir referência a aprovação pela Comissão de Ética da Instituição. Todos os fármacos deverão ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais acompanhadas do nome, cidade e país do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, deverão ser especificadas aquando da primeira utilização. Os parâmetros utilizados deverão ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras e dos quadros deverá ser feita em numeração árabe pela sequência da citação no texto.

Os Editoriais serão solicitados por convite pelo Editor. O texto dos editoriais não deve exceder as 1200 palavras, um máximo de 15 referências. Pode incluir, 1 quadro e 1 figura. O espaço entre linhas deverá ser duplo.

As cartas ao editor devem consistir num comentário crítico a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou um caso clínico. Não devem exceder o limite de 800 palavras, podem conter até 4 figuras e/ou quadros, e um máximo de 10 referências bibliográficas.

Os artigos de revisão serão preferencialmente solicitados pelo Editor. No entanto, os autores interessados em publicar um artigo de revisão, podem contactar o Editor para discussão dos temas a abordar. O artigo de revisão não deve exceder as 4.000 palavras, 6 tabelas e/ou figuras e 100 referências.

f) Referências

Os artigos deverão ser referenciados em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. Nos artigos originais ou de revisão não há limite preestabelecido de referências; nos casos clínicos não deverá ultrapassar as 25. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as usadas pelo Index Medicus (PubMed, Medline)

Revistas: relação de autores; caso ultrapasse os 3 autores, colocar os 3 primeiros seguidos de et al (em itálico), título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Ex: Johnson CD, Ahlquist DA. Computed tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening. *Gut* 1997; 112: 24-28.

Livros: Nome(s) do(s) autor(es), título, cidade e nome da editora, ano de publicação e página. Ex: Sherlock S. *Diseases of the liver and biliary system*. 9th edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1989. p.145.

Artigos em livro: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do artigo (ou capítulo); título ou número do artigo ou capítulo, nomes e iniciais dos editores, título do livro, cidade e nome da casa editora, número de edição, ano de publicação, primeira e última página do artigo. Ex: Hotz J, Goebell H. Epidemiology and pathogenesis of gastric Carcinoma. In: Hotz J, Meyer HJ, Schmolz HJ, eds. *Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy*. 1st edition. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 3-15.

g) Legendas

As legendas deverão ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto (ex: Quadro 1, Fig. 1), e deverão fornecer a informação suficiente para permitir a sua interpretação sem necessidade de consulta do texto.

h) Quadros

Os quadros deverão ser numerados em algarismos árabes pela sequência da citação no texto. Não deverão ser incluídos no "texto", mas sim enviados em páginas separadas, identificados pelo número e título centrado acima da tabela. Na parte inferior serão colocadas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.). Nos quadros devem ser evitados os traços verticais e traços horizontais, estes devem servir apenas como separadores de títulos e subtítulos.

i) Figuras

As figuras deverão ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto. Não deverão ser incluídas no "texto", mas sim enviadas em páginas separadas. A sua identificação será feita através do número e do título da figura. As figuras deverão ter 300 ppp (dpi) de resolução.

j) Agradecimentos

Deverão ser colocadas no final do artigo.

5. REVISÃO

Os membros do corpo editorial, caso aceitem a revisão de um artigo, têm o prazo máximo de 21 dias para o envio da sua apreciação.

No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas deverão ser feitas pelos Autores no prazo de 1 mês.

Findo este prazo, o artigo em questão deixa de ser considerado para publicação.

As provas tipográficas serão revistas pelos autores. Será claramente especificado o prazo para devolução das provas revistas. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão das provas efectuada pelos serviços da Revista.

NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DE "IMAGENS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA"

Esta secção do Jornal Português de Gastroenterologia (GE) destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos gastroenterológicos ou hepatológicos. Proceder-se-á à publicação de um caso por número do GE. A apresentação para publicação deve respeitar as seguintes normas:

1. Página do Título: título, autores até um máximo de três, Serviço e Instituição. O título não deve conter mais de oito palavras;

2. As imagens deverão ser de elevada qualidade, com valor didáctico. Poderão ser a cores ou a preto e branco. Serão publicadas até um máximo de quatro figuras. As legendas deverão ser curtas e informativas. Deverão ser colocados setas ou outros símbolos, se necessários, para melhor compreensão das imagens.

3. Texto até 500 palavras, sem quadros ou gráficos. O texto deve incluir uma curta história clínica e, caso se justifique, dados relevantes ao exame objectivo, exames laboratoriais e evolução clínica.

4. Poderão ser incluídas até cinco referências em página própria seguindo a ordem de citação no texto e com as regras do GE.

5. Em página separada, deve ser referido o autor para correspondência, endereço, telefone, Fax e e-mail.

NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DE "INSTANTÂNEOS ENDOSCÓPICOS"

Esta Secção do "GE - Jornal Português de Gastroenterologia", denominada "Instantâneos Endoscópicos", destina-se à publicação de casos raros, didácticos ou de novas técnicas em Endoscopia Digestiva. A apresentação para publicação deverá respeitar as seguintes normas:

1. Página do Título: Autores, Serviço e Instituição.

2. O texto não deve ultrapassar as 500 palavras.

3. Até três figuras, com pequenas legendas; as figuras referidas podem ser a cores.

4. Até cinco referências bibliográficas, em página própria, seguindo a ordem de citação no texto e de acordo com as regras estabelecidas para a bibliografia acima expressas.

5. Em página separada, deverá ser referido o autor para correspondência e seu endereço.