

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2015/2016

Sandra Cristina Dias dos Santos
Doença de Crohn: fator de risco para
o carcinoma colorretal

março, 2016

FMUP

Sandra Cristina Dias dos Santos
Doença de Crohn: fator de risco para
o carcinoma colorretal

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cirurgia**

março, 2016

FMUP

Eu, Suzana Cristina Dias dos Santos, abaixo assinado, nº mecanográfico 200900195, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos 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, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Suzana Cristina Dias dos Santos

NOME

Sandra Cristina Dias dos Santos

NÚMERO DE ESTUDANTE

200900195

DATA DE CONCLUSÃO

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Doença de Crohn: fator de risco para o carcinoma colorretal

ORIENTADOR

Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação: Sandra Cristina Dias dos Santos

Aos meus pais

Doença de Crohn: fator de risco para o carcinoma colorretal

S. Santos⁽¹⁾, E. Barbosa^(1,2).

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Serviço de Cirurgia Geral, Hospital São João

Correspondência: Elisabete Barbosa • Departamento de Cirurgia Geral, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Correio eletrónico: elisabete_barbosa17@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica e que pode atingir qualquer segmento do trato gastrointestinal. A etiologia multifatorial ainda não é totalmente conhecida. Esta patologia tem sido associada a um risco aumentado de várias neoplasias de entre as quais o carcinoma colorretal. Esta neoplasia constitui a principal causa de morte por cancro do aparelho digestivo.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de carcinoma colorretal subjacentes à doença de Crohn.

Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados Pubmed. Para além dos artigos obtidos com a query inserida na Pubmed, foram também incluídas outras referências com relevância para o tema em questão.

Resultados: O risco de carcinoma colorretal aumenta na presença de determinados fatores, entres eles a doença inflamatória intestinal. A inflamação crónica presente na doença de Crohn parece ser um importante contributo para a carcinogénese, uma vez que permite a criação de um microambiente adequado ao aparecimento e progressão da doença. Existem alterações moleculares que são comuns às duas patologias justificando-se o fato da doença inflamatória ser fator de risco para o carcinoma colorretal. O controlo da doença com terapêutica adequada e estratégias de vigilâncias são duas formas de controlar o risco. A vigilância é feita sobretudo com colonoscopia recorrendo à realização de biópsias randomizadas. Com o avanço da tecnologia surgiu a cromoendoscopia que permite a realização de biópsias direcionadas e, portanto, uma vigilância mais adequada.

Conclusões: O estado pró-inflamatório é uma peça chave na associação entre doença de Crohn e carcinoma colorretal. A implementação de estratégias de vigilância permitiu a diminuição da morbi-mortalidade associada a esta neoplasia.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Carcinoma Colorretal, Inflamação, Fatores de Risco

ABSTRACT

Background: Crohn's disease is an inflammatory and chronic disease that can reach any part of the gastrointestinal tract. The multifactorial etiology isn't totally known. This condition is related to the development of various neoplasms among which as colorectal carcinoma. This neoplasm is the most important cause of death in this patient because of gastrointestinal cancer.

Objective: The objective of this work is describe the mechanisms presents in two diseases and who justify the increase in cancer risk for Crohn's disease.

Methods: Bibliographic research was conducted in PubMed data base. In addition to the articles obtained with an inserted query in Pubmed, it was included other references relevant to the topic in question.

Results: Colorectal cancer risk varies according to the presence of certain risk, example of what is Crohn's disease. Chronic inflammation present in Crohn's disease seems being an important contribution to carcinogenesis, since it creates a microenvironment suitable for the onset and progression of the disease. There are molecular changes that are common to two conditions, justifying the fact of inflammatory disease be a risk factor for colorectal carcinoma. The disease control with appropriate therapy and surveillance are two ways to control risk. The surveillance is made especially with colonoscopy through randomized biopsies. The technology evolution came a chromoendoscopy, which allows the realization of targeted biopsies and therefore proper surveillance.

Conclusions: Pro-inflammatory state is a cornerstone in the association between Crohn's disease and colorectal carcinoma. The surveillance strategies

implementation allowed a decrease in morbidity and mortality associated with this cancer.

Keywords: Crohn Disease, Colorectal Neoplasms, Inflammation, Risk Factors

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais, das quais faz parte a Doença de Crohn (DC), a polipose adenomatosa familiar e a forma hereditária não poliposa são as três patologias que conferem alto risco de carcinoma colorretal (CCR).⁽¹⁾

A DC é uma patologia crónica, progressiva, caracterizada por um estado pró-inflamatório. A qualidade de vida destes pacientes é afetada substancialmente embora tenha beneficiado com o aparecimento de várias terapêuticas.^(2,3)

A etiologia multifatorial desta doença não é totalmente conhecida, mas estão descritos alguns mecanismos fisiopatológicos subjacentes à mesma.⁽⁴⁾

É caracterizada por diarreia crónica (sintoma mais frequentemente presente), perda de peso, perdas hemáticas e dor abdominal. Todo o trato gastrointestinal pode ser atingido, afetando mais frequentemente o íleo distal e o cólon.^(3,4,5,6)

Para a progressão da doença contribuem fatores genéticos, ambientais e a disbiose.^(2,3,7)

Cerca de 2 milhões de norte-americanos e europeus sofrem de DC, sendo feito o diagnóstico, maioritariamente, na 2ª ou 3ª década de vida.⁽⁷⁾

A DC pode ter manifestações intestinais e extra-intestinais, e tem dois padrões predominantes. Segundo a classificação de Montreal, os pacientes são categorizados de acordo com a idade de diagnóstico, localização e comportamento da doença. No que diz respeito à idade de diagnóstico, as categorias são inferior ou igual a 16, entre 17 e 40 e maior ou igual a 40 anos. A doença pode ter localização ileal, cólica, ileo-cólica ou no trato gastrointestinal superior e o comportamento pode ser não estenosante/não penetrante, estenosante ou penetrante.⁽⁸⁾

O CCR surge por displasia da mucosa intestinal e é mais frequente nestes doentes do que na população geral. Assim, esta doença inflamatória constitui um fator de risco para a neoplasia referida.^(5,9,10)

O CCR pode ser uma causa de morte nestes doentes, e o diagnóstico raramente é feito antes de 7 anos de evolução da doença.^(7,11) A quantificação do risco é uma área que ainda não reúne consenso uma vez que é influenciada por vários fatores.⁽¹²⁾

O prognóstico da DC varia de paciente para paciente, mas existem alguns fatores que conduzem a uma pior evolução, nomeadamente a doença perianal e a presença de lesões do trato gastrointestinal superior, bem como a afetação extensa do cólon.

MATERIAL E MÉTODOS

A 6 de Julho de 2015 foi realizada a pesquisa de literatura na base de dados PubMed, com a seguinte query ((“crohn disease” [MeSH Terms] OR (“crohn” [All Fields] AND “disease” [All Fields]) OR “crohn disease” [All Fields]) AND (“neoplasms” [MeSH Terms] OR “neoplasms” [All fields] OR “cancer” [All Fields])). A pesquisa teve como critérios de inclusão publicação nos últimos 10 anos e língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Procedeu-se à leitura dos títulos e abstracts e foram selecionados 75 artigos.

A 22 de Dezembro de 2015 foi realizada nova pesquisa para atualização da bibliografia, usando a mesma query e os mesmos critérios da pesquisa anterior. Foram obtidos 48 artigos.

Também foram incluídos estudos adicionais com relevância para o tema em questão, nomeadamente através de pesquisa cruzada com os artigos já incluídos e um livro com relevância para o assunto em questão.

No total obtiveram-se 50 referências bibliográficas.

RESULTADOS

Epidemiologia

A doença inflamatória intestinal, da qual faz parte a DC é mais prevalente nos países desenvolvidos fazendo pensar na ocidentalização como fator de risco para esta patologia. Os hábitos dietéticos e o estilo de vida contribuem de alguma forma para o seu aparecimento. Um dos picos de diagnóstico ocorre entre os 15 e 30 anos, sendo que 30% dos doentes são diagnosticados com idade inferior a 20 anos.^(13,14) O segundo pico ocorre entre os 60 e 80 anos, cuja incidência é menor que no primeiro.⁽¹⁵⁾

Na DC a inflamação é transmural. Os locais mais frequentemente afetados são íleo terminal e cólon. No momento do diagnóstico 40% apresenta atingimento ileocólico, 30% tem doença ileal isolada e 30% apenas atingimento do cólon. Cerca de 5-10% dos pacientes têm lesões associadas do trato gastrointestinal superior e 20 a 30% apresentam doença perianal.⁽²⁾

O controlo da doença com terapêutica médica, nomeadamente com agentes biológicos, constitui uma vantagem para os doentes mas, apesar dos avanços da ciência e dos fármacos, o risco de complicações que implicam ressecção intestinal ainda permanece nos 80%.^(12,16) Estenoses, fístulas e abscessos são complicações importantes e aparecem em cerca de 1/3 dos doentes.^(2,17) As lesões perianais, nomeadamente úlceras, fissuras ou fístulas são complicações que estão presentes em 20% dos doentes aquando do diagnóstico.⁽⁵⁾

Apesar da eficácia da terapêutica médica, a percentagem de pacientes refratários ronda os 25 a 30%. Tudo isto contribuiu para um controlo inadequado da doença.⁽⁷⁾

O CCR pode surgir no contexto de DC, localizado em áreas de inflamação crónica. Em relação à quantificação do risco, os resultados dos estudos são díspares.

Estudos apontam para um risco cerca de 2-3 vezes superior, e outros para um risco 6 vezes maior. Por ano ocorrem cerca de 900.000 novos casos de CCR e 500.000 mortes, em todo o mundo. Esta neoplasia é responsável por cerca de 10-15% das mortes nos pacientes com doença inflamatória intestinal, não sendo especificado o valor atribuível à DC.^(10,11,14,18) Outros estudos reportam que 1 em cada 12 mortes em doentes de Crohn é causada por CCR.⁽¹⁾

O primeiro caso de CCR relacionado com DC foi descrito em 1948, e desde então ainda não se encontra totalmente esclarecida a causa desta associação. De fato o risco existe, mas ainda não se conseguiu determinar com precisão, a sua magnitude.⁽¹³⁾

A incidência de CCR relacionado com DC é bastante variável atingindo valores maiores em hospitais terciários onde a doença inflamatória atinge estadios mais graves.⁽¹²⁾

Estudos sobre esta associação constataram que existe um risco cumulativo de desenvolvimento de CCR. Na avaliação de uma população da Europa de Leste, foi calculado o risco cumulativo, após 20 anos do diagnóstico, de 1,1% (95% CI: 0.6–1.7%). Outro estudo concluiu que o risco seria de 2,9% após 10 anos, 5,6 após 20 anos e 8,3 após 30 anos.^(13,19)

O risco de neoplasia varia de acordo com a localização da doença. Quando há atingimento exclusivamente do cólon o risco relativo será de 5,6, enquanto que o atingimento ileocólico, o risco relativo será de 3,2 e estudos realizados em pacientes com atingimento do cólon extenso foi calculado um risco relativo de 23,8.⁽¹⁹⁾

A presença de lesões metácronas é bastante variável, com um valor mínimo reportado de 23% e um máximo de 70%.⁽²⁰⁾

Basseri et al realizaram um estudo no qual foi feita vigilância de doentes de Crohn durante 17 anos. Neste estudo constatou-se o desenvolvimento de CCR em 5,6% da população em estudo.⁽¹⁹⁾

Outros estudos concluíram que houve uma diminuição da incidência de CCR mas isto pode ser justificado pelo aparecimento de terapêuticas médicas cada vez mais eficazes, tratamento cirúrgico adequado e programas de vigilância que permitem uma detecção precoce de displasia.⁽¹⁾

Vigilância

É conhecida a associação entre o risco aumentado de desenvolver CCR num doente de Crohn, embora os mecanismos responsáveis ainda não sejam completamente conhecidos.⁽⁶⁾ Assim, programas de vigilância são de grande importância tendo como objetivo a redução da morbilidade e da mortalidade.^(21,22)

Como um dos picos de diagnóstico ocorre entre os 15 e os 30 anos, o desenvolvimento do CCR associado a DC é mais precoce que a forma esporádica, à semelhança do que acontece no síndrome de Lynch.⁽¹⁰⁾

Estudos realizados em doentes com colite ulcerosa e DC revelaram uma frequência cumulativa muito semelhante aos 20 anos (8% vs 7%, respetivamente). Segundo a *American Gastroenterology Association* (AGA) é agora aceite que o risco de desenvolver CCR é equivalente nas duas patologias e por isso recomenda o início de vigilância 8 anos após o diagnóstico.⁽²³⁾ As recomendações da *British Society of Gastroenterology* (BSG) são para iniciar vigilância cerca de 10 anos após o diagnóstico.^(6,10,22)

Contudo, num estudo realizado num hospital terciário foram reportados dois casos de diagnóstico de CCR com intervalo de 1 ano após ser diagnosticada DC, e os

restantes com intervalos de 11 a 14 anos.⁽¹²⁾ O prognóstico dos dois tipos de CCR pode ser melhor no caso de uma vigilância adequada uma vez que será evitada a progressão neoplásica para fases mais avançadas.^(10,19, 24)

No caso de ser feito o diagnóstico de colangite esclerosante primária, a vigilância deve ser imediatamente iniciada e realizada anualmente, segundo as recomendações da AGA.^(23,25)

A evolução de mucosa inflamada para mucosa displásica, pode ocorrer sem lesões macroscopicamente visíveis ao contrário do que acontece no CCR esporádico, que em cerca de 70 a 80% dos casos segue a sequência adenoma-carcinoma.^(10,18,26,27)

As lesões podem ser polipoides ou planas, multifocais ou localizadas.⁽²⁸⁾ Alguns estudos levantam dúvidas acerca da eficácia da vigilância com colonoscopia, uma vez que lesões planas não são visíveis e podem não ser locais alvo de biópsias randomizadas. A presença de displasia representa um marcador de risco para carcinoma.^(18,26,28) Quando as lesões são macroscopicamente visíveis devem ser alvo de biópsia.⁽²⁹⁾

O facto de as lesões serem planas faz com que sejam realizadas biópsias randomizadas, e não dirigidas, obtendo-se uma amostra de apenas 0,03% da superfície mucosa do cólon. Portanto, se existir uma área displásica e esta não for alvo de biópsia, a neoplasia vai progredir e o diagnóstico será tardio.⁽³⁰⁾

Existe uma falta de consenso entre as diferentes organizações e sociedades, acerca das estratégias de vigilância, o que faz com que existam recomendações diferentes. A aplicação de estratégias de vigilância a todas as pessoas com DC não é consensual. Existem estudos que defendem que só deve ser realizada a determinados subgrupos. A definição desses subgrupos tem por base os fatores que conferem um risco maior de CCR, nomeadamente a extensão e duração da doença,

e extrapolações feitas a partir de estudos em doentes com colite ulcerosa. Assim, estes estudos defendem que a vigilância deve ser aplicada apenas aos pacientes com atingimento extenso do cólon.⁽³¹⁾ Outros autores definiram condições mais específicas para a recomendação de vigilância, nomeadamente atingimento de mais de 1/3 do cólon e 8 anos ou mais de evolução da DC.⁽²²⁾ Estes são os critérios adotados pela AGA para definir quais os doentes aos que devem ser submetidos a vigilância.⁽²³⁾

Segundo a AGA devem ser realizadas biópsias de 10 em 10 cm com um mínimo de 33 biópsias.^(22,25,30) Um resultado indefinido tem indicação para repetição do exame de 3 a 6 meses. A displasia de alto grau é indicação para colectomia. Portanto o resultado histológico definirá se será feita colonoscopia de vigilância ou tratamento cirúrgico.^(19,32,29)

A AGA recomenda a realização de vigilância em intervalos de 1 a 3 anos, nunca excedendo os 8 após o diagnóstico.^(3,25,33) No caso de história familiar de CCR em parentes de 1º grau, inflamação ativa e alterações anatómicas, como por exemplo estenoses, os intervalos de vigilância devem ser menores.⁽²³⁾ A recomendação da BSG é a realização de colonoscopia em intervalos 3 ou 5 anos, tendo em conta os fatores de risco subjacentes após 10 anos.^(3,33,34)

Tal como já referido, lesões metácronas podem ocorrer numa percentagem considerável de pacientes. Assim, a displasia pode ser detetada em mais que uma biópsia e um local.⁽³²⁾

A vigilância deve ser realizada em períodos de remissão, a não ser que a inflamação persista durante muito tempo.⁽²³⁾

A evolução da tecnologia permitiu que a vigilância passasse de biópsias randomizadas para a cromoendoscopia na qual se fazem biópsias direcionadas, permitindo uma maior eficácia na detecção de displasia.⁽⁶⁾

A cromoendoscopia permite realçar as áreas displásicas através de filtros de luz, ou agentes como o azul-de-metileno e o indigo carmim.^(35,30)

Este tipo de endoscopia é recomendado por várias entidades para a vigilância dos pacientes com risco aumentado de CCR, do qual são exemplo os portadores de DC.^(35,36) Este método de diagnóstico permite um aumento de detecção de displasia de 7% (95% CI 3,2-11,3) em comparação com a endoscopia com luz branca, mas não se sabe qual o grau de influência na sobrevida. Apesar desta incerteza a declaração do consenso SCENIC (*Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: International Consensus Recommendations*) recomenda a cromoendoscopia como técnica de eleição para vigilância de áreas displásicas nos doentes com DC.⁽³⁾ A BSG também recomenda a cromoendoscopia como método de vigilância para todos os doentes, mas caso não possa ser utilizada devem ser realizadas 2 a 4 biópsias a cada 10 centímetros.^(23,30) A AGA recomenda-a apenas em casos especiais.⁽³⁰⁾

Técnicas como citometria de fluxo, imunohistoquímica e pesquisa de marcadores são fundamentais para a confirmação do diagnóstico de neoplasia.⁽⁴⁾

Biomarcadores neoplásicos também podem ser uma forma adicional de detetar ou confirmar a presença de neoplasia, contudo não fazem parte das estratégias de vigilância.⁽¹²⁾

Os progressos da terapêutica anti-inflamatória para a DC e a vigilância adequada destes pacientes tem contribuído para melhorar o diagnóstico de CCR e aumentar a sobrevida.⁽¹⁸⁾ Assim as estratégias de vigilância são uma forma importante de

melhorar o prognóstico destes doentes. O diagnóstico precoce faz com que os tumores sejam detetados em fases menos avançadas e faz com que o tratamento seja mais frequentemente curativo.⁽³⁷⁾

A vigilância mostra-se como uma arma poderosa no combate ao CCR, uma vez que a presença de sintomas pode ser inespecífica e o diagnóstico baseado apenas na clínica, pode ser difícil.⁽³⁸⁾

Alterações Moleculares

O desenvolvimento de CCR nos pacientes com DC parece dever-se à interação entre fatores genéticos e adquiridos. A interação entre a inflamação e genes que regulam vias neoplásicas parece ter um papel importante na gênese tumoral. Há autores que defendem que o contributo da inflamação é mais significativo do que da componente genética.^(19,26,28) As alterações podem ocorrer em oncogenes, genes supressores tumorais, como o p53, e genes de reparação do DNA (MLH1, MSH2, MSH6).⁽¹⁹⁾

As alterações genéticas estão presentes mesmo antes do desenvolvimento de alterações histológicas da mucosa.⁽²⁸⁾

A primeira alteração genética relacionada com a DC foi o NOD2/CARD15 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain-containing protein 15*) que em última instância aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias. A proteína NOD2 é um sensor intracelular de peptidoglicanos bacterianos, que vai atuar via fator nuclear kappa b (NF-Kb)^(14,39) Portanto esta alteração genética ajuda a perpetuar a inflamação e está relacionado com a carcinogénese de forma indireta.⁽¹⁴⁾

Os fatores pró-inflamatórios têm um papel importante no desenvolvimento e evolução da DC e alterações nos seus genes também podem existir. Um dos genes alterados pode ser o do fator de necrose tumoral α (TNF- α), que se localiza no cromossoma 6. Polimorfismos na região promotora deste gene podem alterar a produção de citocinas e desta forma aumentar a suscetibilidade para condições relacionadas com a inflamação.⁽⁴⁰⁾ Assim o TNF α contribui para a inflamação na DC e está não só envolvido na proliferação tumoral, como também no processo de metastização. Este fator está associado com aumento da expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2), proliferação celular e angiogénese.⁽⁷⁾

A presença de mutação no gene supressor tumoral p53 difere nos casos esporádicos e associado a DC. Na primeira situação, a mutação está presente em estadios avançados, no entanto na segunda situação pode estar presente em mucosa sem displasia.^(10,28)

As mutações no gene da e-caderina são um tipo de alteração genética que estão por vezes presentes. Estas têm sido relacionadas com o desenvolvimento de neoplasia, nomeadamente no carcinoma gástrico e pensa-se que este possa ser um dos mecanismos de carcinogénese na DC.

Vários estudos concluíram que os micro-RNAs (ou miR) estão envolvidos na patofisiologia da DC e CCR. Estes podem ser uma ligação chave na relação destas duas patologias. Os micro-RNAs podem ser biomarcadores precoces de neoplasia do cólon, bem como podem ser importantes na deteção e prevenção do mesmo. Estão descritos dois tipos de micro-RNA: os que promovem a sobrevivência e crescimento tumoral (onco-micro-RNA) e os que suprimem a progressão neoplásica (supressores tumorais micro-RNA). O segundo tipo mencionado de micro-RNA é o que está mais frequentemente relacionado com a génese tumoral, e o mecanismo

subjacente a esta situação é a frenagem da sua atividade. A desregulação dos micro-RNA que exacerbam a inflamação existente na DC podem aumentar o risco de CCR em doentes que já tenham uma mutação somática. Daqui se conclui, mais uma vez, que a relação entre estas patologias inclui a interação de vários fatores. Um dos mecanismos pelo qual os micro-RNAs exacerbam a inflamação é pela interação com a COX-2. O miR-26b tem apenas um local de ligação localizado na zona 3' não transcrita desta enzima, o que permite relaciona-lo diretamente com o processo inflamatório.⁽³⁸⁾

O micro-RNA mir-191 também tem sido associado à DC e ao CCR, doenças nas quais é anormalmente expresso. No CCR os níveis do mir-191 podem estar elevados ou diminuídos. Na maioria dos casos os níveis são altos, e os casos descritos com baixos níveis estão associados a pior prognóstico. Na DC o mir-191 também pode estar alterado, e o mesmo parece regular a imunidade inata e adquirida.⁽⁴¹⁾

A autofagia parece ser outro elo de ligação, e atua como supressor tumoral.^(7,14) O gene da autofagia, ATG16L1, pode estar alterado.⁽³⁹⁾ Durante a génese tumoral, a autofagia é regulada negativamente por vários genes. Defeitos na autofagia têm sido associados a várias patologias de entre as quais DC e CCR.⁽¹⁴⁾

O stress oxidativo e o dano subjacente são alterações que estão presentes na DC e podem contribuir para a génese tumoral. Na DC há aumento das espécies reativas de oxigénio e nitrogénio que por sua vez levam a alterações no DNA, RNA, proteínas e lípidos.^(24,42) Estas alterações genéticas que condicionam o sistema imune, têm sido descritas nas duas patologias, havendo envolvimento da imunidade inata e adquirida.^(24,28) O resultado destas alterações pode ser perda da função de

genes supressores tumorais, ganho de função de oncogenes ou perda da estabilidade genética.⁽¹¹⁾

Inflamação

A DC é uma patologia na qual se acredita que bactérias comensais, não patogénicas, desencadeiam uma resposta imune desregulada contra a mucosa, cuja função é servir de barreira.⁽⁴³⁾

A inflamação crónica está relacionada com dano tecidual e com recrutamentos de células do sistema imunitário que atuam no sentido de perpetuar a inflamação. Também existe uma renovação acelerada da mucosa do cólon, que aumenta o risco de danos no DNA.⁽¹¹⁾

A inflamação é uma característica muito importante na DC e vários estudos apontam que o aumento de risco neoplásico se deva à sua persistência, uma vez que a associação entre cancro e inflamação já foi provada.^(19,21) Assim, o risco é substancialmente maior em situações em que o controlo da resposta inflamatória é inadequado.⁽⁴⁴⁾ A presença de citocinas pró-inflamatórias leva a que haja permanentemente um estado pró-inflamatório que aumenta o risco neoplásico.^(19,26)

A inflamação promove a criação de um microambiente adequado para a formação e progressão neoplásica. Vários mecanismos contribuem para a formação deste microambiente.

A expressão de alguns genes relacionados com a inflamação está aumentada na mucosa destes doentes, nomeadamente a expressão da COX-2.⁽¹¹⁾ A indução desta enzima ocorre devido à ativação do *Toll like receptor-4* (TLR-4) e devido à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias pelas células do sistema imune.^(7,24) Esta via de sinalização vai levar à produção de prostaglandinas nas células epiteliais que,

juntamente com citocinas locais, inibem a apoptose, favorecendo desta forma a carcinogênese.⁽²⁴⁾ A indução da COX-2 tem outra consequência importante, a diminuição de ácido araquidônico não esterificado. A importância deste fato reside na função pró-apoptótica do ácido referido anteriormente. Com a diminuição do mesmo, o processo de apoptose vai estar diminuído e portanto vai estar favorecida a proliferação celular.⁽²⁴⁾

Para além dos TLR existem outros recetores que contribuem para a inflamação, os *nod-like receptors* (NLR). A primeira alteração genética relacionada com a DC foi descrita precisamente num destes recetores, o NOD-2. Este recetor e o NOD-1 contribuem de forma importante para a inflamação a nível intestinal. O NOD-1 e NOD-2 reconhecem moléculas, sobretudo peptidoglicanos bacterianos, que entram nas células através de vários processos, como por exemplo por fagocitose. A ligação dos peptidoglicanos aos NLRs ativa moléculas pró-inflamatórias e anti-microbianas. Os NLRs em cooperação com os TLR permitem a deteção de bactérias e a ativação de mecanismos pró-inflamatórios.⁽⁴⁵⁾

Estudos em roedores concluíram que a deficiência de *transforming growth factor beta* (TGF- β), exacerba a ativação do NF-Kb e secreção de citocinas pró-inflamatórias, que protegem as células da apoptose.^(7,42)

Na DC existem, não só alterações em fatores pró-inflamatórios, como também alterações na imunidade celular. A alteração do fenótipo de células T está intimamente ligada à regulação da inflamação na DC bem como ao carcinoma relacionado, no entanto os resultados de estudos são contraditórios.^(44,46) As Células T reguladoras são um importante interveniente no processo inflamatório. Uma resposta inapropriada à microflora tem um papel importante na patogénese da DC. Nesta doença inflamatória há uma alteração no balanço entre células T reguladoras

no sangue, e no local da inflamação no intestino, assim como excesso de estímulos pró-inflamatórios.^(19,28) Contudo, se por um lado se acredita que as células T reguladoras são muito importantes no controlo da inflamação na DC e portanto protetoras, por outro acredita-se que no processo inicial da carcinogénese as mesmas suprimem mecanismos anti-tumorais, favorecendo a progressão neoplásica.

Estudos em roedores permitiram concluir que a inflamação tem, não só um papel local a nível intestinal mas também atua à distância, induzindo involução tímica e portanto produção de células T alterada (diminuída). Esta supressão vai fazer com que haja menos controlo da inflamação.⁽⁴⁴⁾

Os hábitos tabágicos também podem ser deletérios para a evolução da doença, alterando a expressão génica e contribuindo para a inflamação. Assim na presença de hábitos tabágicos a evolução da doença tende a ser mais grave.^(12,39,47)

Fatores de risco para carcinoma colorretal

Os fatores de risco para o desenvolvimento de CCR são: história familiar de CCR, extensão da lesão, duração da doença, colangite esclerosante primária, características histológicas, fenótipo da doença e idade de diagnóstico.^(12,24,31,48)

O risco pode ser atenuado através de uma vigilância adequada e tratamento cirúrgico, quando necessário.⁽¹²⁾

O género não é considerado um fator de risco e há disparidades de resultados. Há estudos que referem que a diferença não é significativa mas há resultados que apontam para um aumento da incidência nos homens.^(6,13)

A história familiar é um fator importante e que eleva o risco para o dobro.⁽²⁵⁾ Um estudo realizado concluiu que o risco de um paciente com DC desenvolver CCR

quando tem familiares de 1º grau com esta neoplasia é 3,7 superior quando comparado com doentes sem história familiar.^(14,11) Contudo, é importante salientar que ter um familiar com DC não aumenta o risco de CCR.⁽²⁴⁾ A história familiar é claramente um fator de risco independente mas não se sabe ao certo de que modo esta poderá influenciar os intervalos de vigilância.⁽²⁵⁾

O risco de CCR é naturalmente superior naqueles pacientes com extenso atingimento do cólon.^(1,31,32) Sabe-se também que a neoplasia muitas vezes ocorre junto a fissuras e fístulas.^(31,32)

O diagnóstico em idade precoce e a presença de inflamação ativa, também representam fatores de risco, tal como foi referido anteriormente. Há estudos que concluíram que se o diagnóstico for feito antes dos 30 anos, o risco relativo sofre um aumento considerável.^(11,24,49)

A associação entre DC e colangite esclerosante primária já é conhecida desde 1964. A co-existência destas patologias constitui um somatório no que diz respeito ao risco de CCR, contribuindo a inflamação na DC, e as altas concentrações de ácidos biliares no cólon subjacentes à colangite.⁽¹⁰⁾ A colangite esclerosante primária está presente em 1 a 3% dos pacientes com DC mas não se sabe precisar qual o risco real de CCR perante a presença das 2 patologias.⁽¹⁾

A apresentação fenotípica sob a forma de estenoses também pode afetar o risco de desenvolvimento de CCR. Há estudos que indicam um aumento do risco quando a doença é estenótica.^(13,31)

A terapêutica médica usada no tratamento permite manter os doentes em remissão por longos períodos de tempo e desta forma evitar o tratamento cirúrgico.^(6,16,50) O papel da tiopurinas no risco de CCR é controverso. O objetivo do uso destes fármacos é a diminuição da inflamação e, portanto, deviam diminuir o risco de CCR.

Contudo um dos efeitos dos imunossupressores é o maior risco de neoplasias. De fato, as tiopurinas aumentam o risco de algumas neoplasias, nomeadamente carcinomas da pele e linfoma, mas devido ao seu efeito anti-inflamatório, parecem contribuir para a diminuição do risco de neoplasia colorretal. Paralelamente, os anti-inflamatórios não-esteróides também parecem diminuir o risco. ^(6,16)

O CCR associado à DC desenvolve-se sobretudo em pessoas jovens e parece ser mais difuso, extenso, multifocal e mucinoso comparado com o esporádico. Surge normalmente à direita, relacionado com o fato da inflamação ser mais frequente neste local. ^(12,19)

DISCUSSÃO:

O aumento do risco de CCR em pacientes com DC é um fato incontestável, apesar dos mecanismos ainda não estarem completamente esclarecidos.

O valor do risco relativo varia nos diferentes estudos uma vez que o mesmo é dependente de vários fatores. A heterogeneidade da metodologia dos vários estudos torna complicada a comparação de resultados.

Tem sido descrita uma diminuição do risco de CCR que provavelmente se deve à melhoria dos métodos de vigilância e, portanto, a diagnóstico precoce.

A vigilância destes doentes visa não só controlar a inflamação da doença de base como também evitar o CCR. A realização de biópsias direcionadas através da cromoendoscopia é o método mais eficaz e que permite uma maior taxa de deteção de displasia, uma vez que a maioria das lesões não são visíveis por colonoscopia.

O intervalo desde o diagnóstico de DC até ao de CCR foi de cerca de 10 anos na maioria dos estudos. Contudo foram reportados dois casos de CCR, cujo diagnóstico foi feito 1 ano após o aparecimento dos primeiros sintomas. O diagnóstico de CCR pode mesmo ocorrer antes do diagnóstico de DC.^(12,46) Nestas situações o CCR parece ser um evento independente da DC.

O risco aumentado também pode ser justificado pelo facto de que as alterações genéticas que levam ao surgimento de DC podem também contribuir para CCR.⁽¹²⁾

O atingimento do cólon acarreta um aumento do risco porque a inflamação subjacente pode contribuir para a carcinogénese.

Em relação aos fatores, há quem defenda que a idade do diagnóstico não poderá ser considerada um verdadeiro fator de risco. Estes autores defendem que esta está relacionada com a duração da doença. Diagnósticos precoces levam a que para a mesma idade, estes pacientes tenham uma maior duração da doença.⁽²⁴⁾

No caso de diagnóstico de CCR num paciente com DC é importante distinguir se o carcinoma é esporádico, se é associado à doença inflamatória, ou se é uma síndrome de Lynch. Isto é particularmente relevante uma vez que influencia o tratamento realizado, o qual implica colectomia total quando o diagnóstico é CCR relacionado com DC ou síndrome de Lynch. A distinção pode ser realizada com base no perfil de micro-RNAs. Na síndrome de Lynch há aumento da expressão dos micro-RNAs 16-2 e 30-a, enquanto que na DC os micro-RNAs aumentados são 191, 23b, 16.^(33,38)

Os micro-RNAs desempenham um papel importante na DC e no CCR mas é necessária a realização de mais estudos para concluir acerca da utilidade diagnóstica e prognóstica dos mesmos.

CONCLUSÃO

A inflamação é uma peça chave na associação da DC e CCR e o seu controlo diminuí o risco de carcinogénese. O estado pró-inflamatório e as alterações moleculares explicam em parte o risco neoplásico subjacente a esta doença inflamatória.

Dentro da DC há fatores de risco nomeadamente a duração da doença (já bem estudada para a colite ulcerosa e agora aplicada à DC) e a extensão do envolvimento cólico.

A vigilância tem adquirido cada vez mais importância. A colonoscopia tradicional, por vezes, não faz o diagnóstico e o surgimento da cromoendoscopia aumentou a deteção de mucosa displásica. Quando é detetado este tipo de alteração, a recomendação é que se faça colectomia total.

A imunossupressão a par com o estado pró-inflamatório podem explicar esta associação embora os anti-inflamatórios não esteroides pareçam retardar o aparecimento neoplásico. O papel da imunossupressão é controverso, uma vez que existem estudos com conclusões díspares.

O uso de protocolos de vigilância adequados permite detetar precocemente o aparecimento de neoplasias o que se traduz numa diminuição da incidência e da morbi-mortalidade associada a esta doença.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Andersen NN, Jess T. *Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased?* World J Gastroenterol. 2013 Nov 21;19(43):7561-8.
- 2) Latella G, Papi C. *Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3790-9.
- 3) Há F, Khalil H. *Crohn's disease: a clinical update.* Therap Adv Gastroenterol. 2015 Nov;8(6):352-9.
- 4) Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis.* J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):7-27.
- 5) Beaugerie L. *Natural history of intestinal lesions in inflammatory bowel disease.* Rev Prat. 2014 Nov;64(9):1226-9.
- 6) Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott ID. *Crohn's disease.* BMJ. 2014 Nov 19;349:g6670.
- 7) Secher T, Gaillot O, Ryffel B, Chamaillard M. *Remote control of intestinal tumorigenesis by innate immunity.* Cancer Res. 2010 Mar 1;70(5):1749-52.
- 8) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications.* Gut. 2006 Jun;55(6):749-53.
- 9) Harpaz N, Ward SC, Mescoli C, Itzkowitz SH, Polydorides AD. *Precancerous lesions in inflammatory bowel disease.* Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Apr;27(2):257-67.
- 10) Dyson JK, Rutter MD. *Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk?* World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3839-48.

- 11) Barral M, Dohan A, Allez M, et al. *Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings*. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Jan;97:30-46.
- 12) Campos FG, Teixeira MG, Scanavini A, Almeida MG, Nahas SC, Cecconello I. *Intestinal and extraintestinal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care hospital*. Arq Gastroenterol. 2013 Apr;50(2):123-9.
- 13) Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. *New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe*. Dig Liver Dis. 2013 Apr;45(4):269-76.
- 14) Brest P, Corcelle EA, Cesaro A, et al. *Autophagy and Crohn's disease: at the crossroads of infection, inflammation, immunity, and cancer*. Curr Mol Med. 2010 Jul;10(5):486-502.
- 15) Kasper DL, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol 2. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
- 16) Beaugerie L, Sokol H. *Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course*. World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3806-13.
- 17) Ribièrè S, Bouhnik Y. *Management of intestinal complications in inflammatory bowel diseases*. Rev Prat. 2014 Nov;64(9):1249-55.
- 18) Sanduleanu S, Rutter MD. *Interval colorectal cancers in inflammatory bowel disease: the grim statistics and true stories*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014 Jul;24(3):357-48.
- 19) Mescoli C, Albertoni L, D'incá R, Rugge M. *Dysplasia in inflammatory bowel diseases*. Dig Liver Dis. 2013 Mar;45(3):186-94.

- 20) Coviello LC, Stein SL. *Surgical management of nonpolypoid colorectal lesions and strictures in colonic inflammatory bowel disease*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Jul;24(3):447-54.
- 21) Ahmadi A, Polyak S, Draganov PV. *Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues*. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 7;15(1):61-6.
- 22) Ullman T, Odze R, Farraye FA. *Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon*. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):630-8.
- 23) Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. *AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):746-74
- 24) Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. *Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Jun;35 Suppl 3:S190-201.
- 25) Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. *AGA Institute Medical Position Panel on Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):738-45.
- 26) Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J. *Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM*. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21;17(27):3184-91.
- 27) Bonnington SN, Rutter MD. *Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right?* *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 14;22(6):1925-34.

- 28) Ullman TA, Itzkowitz SH. *Intestinal inflammation and cancer*. Gastroenterology. 2011 May;140(6):1807-16.
- 29) van Rijn AF, Fockens P, Siersema PD, Oldenburg B. *Adherence to surveillance guidelines for dysplasia and colorectal carcinoma in ulcerative and Crohn's colitis patients in the Netherlands*. World J Gastroenterol. 2009 Jan 14;15(2):226-30.
- 30) East JE. *Colonoscopic Cancer Surveillance in Inflammatory Bowel Disease: What's New Beyond Random Biopsy?* Clin Endosc. 2012 Sep;45(3):274-7.
- 31) Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, et al. *Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary*. J Gastrointest Liver Dis. 2013 Sep;22(3):265-8 .
- 32) Bressenot A, Cahn V, Danese S, Peyrin-Biroulet L. *Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases*. World J Gastroenterol. 2014 Mar 28;20(12):3164-72.
- 33) Takeyama H, Mizushima T, Nakajima K, et al. *Metachronous, colitis-associated rectal cancer that developed after sporadic adenocarcinoma in an adenoma in a patient with longstanding Crohn's disease: a case report*. World J Surg Oncol. 2013 Nov 19;11:295.
- 34) Elsadani NN, East JE, Walters JR. *New 2010 British Society of Gastroenterology colitis surveillance guidelines: costs and surveillance intervals*. Gut. 2011 Feb;60(2):282-3.
- 35) Leong RW, Butcher RO, Picco MF. *Implementation of image-enhanced endoscopy into solo and group practices for dysplasia detection in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2014 Jul;24(3):419-25.

- 36) Subramanian V, Bisschops R. *Image-enhanced endoscopy is critical in the surveillance of patients with colonic IBD*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Jul;24(3):393-403.
- 37) Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, Nicolai JJ, Poen AC, van der Woude CJ. *Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey*. *J Gastroenterol*. 2012 Dec;47(12):1308-22.
- 38) Hutchison J, Cohen Z, Onyeagucha BC, Funk J, Nelson MA. *How microRNAs influence both hereditary and inflammatory-mediated colon cancers*. *Cancer Genet*. 2013 Sep-Oct;206(9-10):309-16.
- 39) Abraham C, Cho JH. *Inflammatory Bowel Disease*. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19; 361(21): 2066-2078
- 40) Han Z, Li C, Han S, et al. *Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(2):159-70.
- 41) Nagpal N, Kulshreshtha R. *miR-191: an emerging player in disease biology*. *Front Genet*. 2014 Apr 23;5:99.
- 42) Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. *Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):2689-98.
- 43) Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. *Cancer risks in Crohn disease patients*. *Ann Oncol*. 2009 Mar;20(3):574-80.
- 44) Múzes G, Molnár B, Sipos F. *Regulatory T cells in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18(40):5688-94.
- 45) Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. *NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease*. *Immunity*. 2014 Dec 18;41(6):898-908.

- 46) Rubio CA, Kapraali M, Befrits R. *Further studies on the frequency of colorectal cancer in Crohn's colitis: an 11-year survey in the Northwest Stockholm County.* Anticancer Res. 2009 Oct;29(10):4291-5.
- 47) Cabral P, Barbosa E. *O tabaco e a doença inflamatória intestinal.*
- 48) Reenaers C, Belaiche J, Louis E. *Impact of medical therapies on inflammatory bowel disease complication rate.* World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3823-7.
- 49) Egea-Valenzuela J, Belchí-Segura E, Essouri N, Sánchez-Torres A, Carballo-Alvarez F. *Adenocarcinoma of the rectum and anus in a patient with Crohn's disease treated with infliximab.* Rev Esp Enferm Dig. 2010 Jul;102(8):501-4.
- 50) Gong J, Zhu L, Guo Z, et al. *Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis.* PLoS One. 2013 Nov 28;8(11):e81487.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa pela disponibilidade, conhecimento transmitido, críticas e orientação desta monografia.

ANEXOS

Informação e Instruções aos Autores

(Authors willing to send papers for publication can find these Information and Instructions in english at Revista Portuguesa de Cirurgia's website: <http://spcir.com/revista>)

A **Revista Portuguesa de Cirurgia** é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

É uma revista científica, de periodicidade trimestral, que tem por objectivo a promoção científica da Cirurgia em geral e da Portuguesa em particular, através da divulgação de trabalhos que tenham esse propósito.

A sua **política editorial** rege-se pelos valores éticos, deontológicos e científicos da prática, educação e investigação em Cirurgia, de acordo com os critérios internacionais definidos pelo International Committee of Medical Journal Editors para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação. A Revista Portuguesa de Cirurgia segue as Normas Internacionais para uniformização dos manuscritos para publicação em revistas biomédicas conforme foram definidas pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, o também chamado The Vancouver style (Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals: writing and editing for Biomedical publication, em www.icmje.org), e também segue os critérios de autoria propostos no British Medical Journal (BMJ 1994; 308: 39-41) e as linhas gerais COPE relativas às boas práticas de publicação (www.publicationethics.org.uk).

Os autores são aconselhados a consultarem todas as normas para que haja conformidade com as regras e para que todos os manuscritos submetidos para publicação sejam preparados de acordo com os referidos Requisitos.

Todos os textos publicados são de **autoria conhecida**. A Revista compromete-se a respeitar todas as afirmações produzidas em discurso directo, procurando quando seja necessário editá-las, por razão de espaço, manter todo o seu sentido.

A Revista Portuguesa de Cirurgia compromete-se a respeitar e reproduzir todos e quaisquer resultados que sejam obtidos em trabalhos apresentados desde que cumpram os critérios de publicação. Todas as fotografias de pessoas e produtos que sejam publicados serão, salvo quando indicado em contrário, de produção própria. Em relação a imagens de produção externa todas as autorizações deverão ser obtidas antes da publicação, sendo a obtenção dessas

autorizações da responsabilidade do(s) autor(es).

Publica artigos originais, de revisão, casos clínicos, editoriais, artigos de opinião, cartas ao Editor, notas prévias, controvérsias, passos técnicos, recomendações, colectâneas de imagens, informações várias e outros tipos de trabalhos desde que relacionados com quaisquer dos temas que respeitam ao exercício da cirurgia geral, seja sob a forma básica, avançada, teórica ou aplicada.

Os trabalhos para publicação poderão ser escritos em Português, Inglês, Francês ou Espanhol.

O resultados de estudos multicêntricos devem ser apresentados, em relação à autoria, sob o nome do grupo de estudo organizador primário. Os Editores seguem os métodos de reconhecimento de contribuições para trabalhos publicados (Lancet 1995; 345: 668). Os Editores entendem que todos os autores que tenham uma associação periférica com o trabalho devem apenas ser mencionados como tal (BJS - 2000; 87: 1284-1286).

Para além da estrutura mencionada nos Requisitos Uniformes, o resumo do trabalho deve ter no mínimo duas versões (em português e em inglês) para além da da língua original. As palavras chave devem ser num máximo de 5, seguindo a terminologia MeSH (Medical Subject Headings do Index Medicus – www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

Os trabalhos de investigação devem respeitar as regras internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial) e sobre a investigação animal (da Sociedade Americana de Fisiologia) e os estudos aleatorizados devem seguir as regras CONSORT.

Os artigos publicados ficarão da inteira propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, em parte ou no todo, sem a autorização dos editores. A responsabilidade das afirmações feitas nos trabalhos cabe inteiramente aos autores.

Trabalhos submetidos para publicação ou já publicados noutra Revista, não são, em geral, aceites para publicação, chocando-se com as regras internacionais e desta Revista. No entanto, podem ser considerados para apreciação pelos revisores artigos que se sigam à apresentação de um relatório preliminar, completando-o. Trabalhos apresentados num qualquer encontro científico, desde que não publicados na íntegra na respectiva acta, também serão aceites.

A publicação múltipla, em geral não aceitável, pode ter justificação desde que cumpridas certas condições, para além das mencionadas nos Requisitos Uniformes:

- Ter a publicação traduzida para uma segunda língua diferente da da publicação original;
- Existir informação completa e total para os Editores de ambas as Revistas e a sua concordância;
- A segunda publicação ter um intervalo mínimo de 1 mês;
- Ter as adaptações necessárias (e não uma simples tradução) para os leitores a que se destina a 2ª publicação;
- Ter conclusões absolutamente idênticas, com os mesmos dados e interpretações;
- Informação clara aos leitores de que se trata de uma segunda publicação e onde foi feita a primeira publicação..

Todos os devem apresentar um título, um resumo e as palavras chaves na língua original do artigo e em inglês, caso não seja a original que são da responsabilidade do autor(s).

Os nomes dos autores devem sempre seguir a seguinte ordem:

último nome,

primeiro nome,

inicial do nome do meio.

(Carvalho, José M.)

Entende-se como último nome o nome profissional escolhido pelo autor e que deve ser o utilizado em geral. Por razões de indexação, se o nome profissional for composto, por exemplo: Silva Carvalho, deverá ser colocado um hífen (Silva-Carvalho) para ser aceite como tal nos Indexadores.

Apresentação Inicial de Manuscrito

Devem ser enviadas pelos Autores aos Editores:

- 1) Uma carta de pedido de publicação, assinada por todos os autores. Essa carta deve indicar qual a secção onde os autores entendem que mais se enquadre a publicação e as razões porque entendem que aí deve ser integrado, bem como a indicação da originalidade do trabalho (ou não, consoante o seu tipo); deve também indicar se algum abstract do trabalho foi ou não publicado (agradece-se que se juntem todas as referências apropriadas). Deve ser também referido se há algum interesse potencial, actual, pessoal, político ou financeiro relacionado com o material, informação ou técnicas

descritas no trabalho. Deve ser incluído o(s) nome(s) de patrocinador(es) de qualquer parte do conteúdo do trabalho, bem como o(s) número(s) de referência de eventual(ais) bolsa(s).

2) Um acordo de transferência de Direito de Propriedade, com a(s) assinatura(s) original(ais); sem este documento, não será possível aceitar a submissão do trabalho.

3) Cartas de Autorização (se necessárias) – é de responsabilidade do(s) autor(es) a obtenção de autorização escrita para reprodução (sob qualquer forma, incluindo electrónica) de material para publicação. Deve constar da informação fornecida, o nome e contactos (morada, mail e telefone) do autor responsável pela correspondência.

NOTA: Os modelos acima referidos estão disponíveis no site da revista

Estes elementos devem ser enviados sob forma electrónica – digitalizados para secretariado.revista@spcir.com

Apresentação Electrónica da versão para avaliação e publicação

A cópia electrónica do manuscrito deve ser enviada ao Editor-Chefe, em ficheiro Word. Deve ser mencionado o título do trabalho, o nome do autor e o nome da Revista, e enviado para secretariado.revista@spcir.com

Cada imagem deve ser enviada como um ficheiro separado, de preferência em formato JPEG. As legendas das figuras e das tabelas devem ser colocadas no fim do manuscrito com a correspondente relação legenda/imagem. Também deverá ser indicado o local pretendido de inserção da imagem ou tabela no corpo do texto;

Categorias e Tipos de Trabalhos

a) Editoriais

Serão solicitados pelos Editores. Relacionar-se-ão com temas de actualidade e com temas importantes publicados nesse número da Revista. Não deverão exceder 1800 palavras.

b) e c) Artigos de Opinião e de Revisão

Os Artigos de Opinião serão, preferencialmente, artigos de reflexão sobre educação médica, ética e deontologia médicas.

Os Artigos de Revisão constituirão monografias sobre temas actuais, avanços recentes, conceitos em evolução rápida e novas tecnologias.

Os Editores encorajam a apresentação de artigos de revisão ou meta-análises sobre tópicos de

interesse. Os trabalhos enviados e que não tenham sido solicitados aos seus autores serão submetidas a revisão externa pelo Corpo Editorial antes de serem aceites, reservando os Editores o direito de modificar o estilo e extensão dos textos para publicação.

Estes artigos não deverão exceder, respectivamente as 5400 e as 6300 palavras.

Os Editores poderão solicitar directamente Artigos de Opinião e de Revisão que deverão focar tópicos de interesse corrente.

d) Artigos Originais

São artigos inéditos referentes a trabalhos de investigação, casuística ou que, a propósito de casos clínicos, tenham pesquisa sobre causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças. O texto não poderá exceder as 6300 palavras.

e) Controvérsias

São trabalhos elaborados a convite dos Editores. Relacionar-se-ão com temas em que não haja consensos e em que haja posições opostas ou marcadamente diferentes quanto ao seu manuseamento. Serão sempre pedidos 2 pontos de vista, defendendo opiniões opostas. O texto de cada um dos autores não deverá exceder as 3600 palavras. Esta secção poderá ser complementada por um comentário editorial e receberemos comentários de leitores, sobre o assunto, no “Forum de Controvérsias” que será publicado nos dois números seguintes. Haverá um limite de 4 páginas da Revista para este Forum, pelo que os comentários enviados poderão ter de ser editados.

f) Casos Clínicos

São relatos de Casos, de preferência raros, didácticos ou que constituam formas pouco usuais de apresentação. Não deverão exceder as 1800 palavras, duas ilustrações e cinco referências bibliográficas

g) Nota Prévia

São comunicações breves, pequenos trabalhos de investigação, casuística ou observações clínicas originais, ou descrição de inovações técnicas em que se pretenda realçar alguns elementos específicos, como associações clínicas, resultados preliminares apontando as tendências importantes, relatórios de efeitos adversos ou outras associações relevantes. Apresentadas de maneira breve, não deverão exceder as 1500 palavras, três ilustrações e cinco referências bibliográficas.

h) Cartas ao Editor

O seu envio é fortemente estimulado pelos Editores.

Devem conter exclusivamente comentários científicos ou reflexão crítica relacionados com artigos publicados na Revista nos últimos 4 números. São limitadas a 900 palavras, um quadro/figura e seis referências bibliográficas. Os Editores reservam-se o direito de publicação, bem como de a editar para melhor inserção no espaço disponível. Aos autores dos artigos, que tenham sido objecto de carta ou cartas aos editores, será dado o direito de resposta em moldes

idênticos.

i) Imagens para Cirurgiões

Esta secção do destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos cirúrgicos. O número máximo de figuras e quadros será de 5. As imagens deverão ser de muito boa qualidade técnica e de valor didáctico. O texto que poderá acompanhar as imagens deverá ser limitado a 300 palavras.

j) Outros tipos de Artigos

Ainda há, dentro dos tipos de artigos a publicar pela Revista, outras áreas como “História e Carreiras”, “Selected Readings” e os “Cadernos Especiais”, podendo os Editores decidir incluir outros temas e áreas. De modo geral os textos para estas áreas de publicação são feitas por convite dos Editores podendo, contudo, aceitar-se propostas de envio. A Revista Portuguesa de Cirurgia tem também acordos com outras publicações congêneres para publicação cruzada, com a respectiva referência, de artigos que sejam considerados de interesse pelos respectivos Editores; os autores devem tomar atenção a que essa publicação cruzada fica automaticamente autorizada ao publicarem na Revista Portuguesa de Cirurgia.

Estrutura dos Trabalhos

Todos os trabalhos enviados devem seguir estrutura científica habitual com Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões a que se seguirá a listagem de Referências Bibliográficas, de acordo com os diversos tipos de trabalhos. No caso de o trabalho se basear em material como questionários ou inquéritos, os mesmos devem ser incluídos e todo o material usado na metodologia deve estar validado.

Os Artigos de Opinião e de Revisão também deverão ter resumo e palavras-chave.

Revisão e Análise dos Trabalhos

Todos os artigos enviados para publicação, serão submetidos a **revisão científica** prévia por revisores que serão pares profissionais.

Os artigos realizados a convite dos Editores não serão sujeitos a revisão por editores devendo, no entanto cumprir as normas de publicação da Revista.

O parecer dos revisores levará a que os artigos submetidos sejam:

- Aceites sem modificações;
- Aceites após correções ou alterações sugeridas pelos revisores ou pelo Conselho

Editorial e aceites e efectuadas pelos autores;

- Recusados.

Cópias dos trabalhos enviados com o pedido de publicação serão enviadas, de forma anónima, a 3 revisores, que se manterão também anónimos, escolhidos pelo Editor Científico e que receberão os artigos sob a forma de “informação confidencial”, sendo, na medida do possível, “apagadas” electronicamente do texto referências que possam identificar os autores do trabalho, não alterando o sentido do mesmo. Somente os trabalhos que cumpram todas as regras editoriais serão considerados para revisão. Todos os trabalhos que não cumpram as regras serão devolvidos aos autores com indicação da(s) omissão(ões). A apreciação dos trabalhos é feita segundo regras idênticas para todos e dentro de prazos claramente estipulados. O autor responsável pelos contactos será notificado da decisão dos Editores. Somente serão aceites para publicação os trabalhos que cumpram os critérios mencionados, seja inicialmente, por aceitação dos Revisores, seja após a introdução das eventuais modificações propostas (**os autores dispõem de um prazo de 6 semanas para estas alterações**). Caso estas modificações não sejam aceites o trabalho não será aceite para publicação.

O quadro de Revisores está estabelecido pelos Editores, por sugestão do Editor-Chefe e do Editor Científico sendo constituído pelos membros do Conselho Científico e, sempre que justificado por cirurgiões portugueses com dedicação e experiência reconhecida na área principal do trabalho em questão.

Direitos de Propriedade do Artigo (Copyright)

Para permitir ao editor a disseminação do trabalho do(s) autor(es) na sua maxima extensão, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar uma Declaração de Cedência dos Direitos de Propriedade (Copyright). O acordo de transferência, (Transfer Agreement), transfere a propriedade do artigo do(s) autor(es) para a Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

Se o artigo contiver extractos (incluindo ilustrações) de, ou for baseado no todo ou em parte em outros trabalhos com copyright (incluindo, para evitar dúvidas, material de fontes online ou de intranet), o(s) autor(es) tem(êm) de obter, dos proprietários dos respectivos copyrights, autorização escrita para reprodução desses extractos do(s) artigo(s) em todos os territórios e edições e em todos os meios de expressão e línguas. Todas os formulários de autorização devem ser fornecidos aos editores quando da entrega do artigo.

Outra informação

Será enviado, ao autor de contacto indicado, um ficheiro .pdf, com a cópia exacta do artigo, na forma final em que foi aceite para publicação, bem como um exemplar da Revista em que o artigo foi publicado.