

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

ANO III - VOL.3 - Nº 1

JANEIRO/ABRIL 2006

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Nº1 . JANEIRO/ABRIL 2006

Editorial / Editorial	5
<i>Miguel Mascarenhas Saraiva</i>	
Artigos Originais / Original Articles	
Resultados à Distância da Proctocolectomia Reconstructiva por Colite Ulcerosa	6
Later Complications of Restorative Proctocolectomy in Patients with Ulcerative Colitis	
<i>João Araújo Teixeira, A. Meireles Araújo Teixeira, Carlos Ribeiro, José Ramalhão, Araújo Teixeira, A. Carlos Saraiva</i>	
Risco de Degenerescência na Polipose Associada a Mutações no Gene MYH	12
Risk of Degeneration in MYH Gene Mutatin Assciated Polyposis	
<i>J. S. Leite, G. Isidro, M. Martins, F. Regateiro, O. Albuquerque, P. Amaro, J. M. Romãozinho, G. Boavida, F. Castro-Sousa</i>	
Estado da Arte / State of Art	
Prevenção Primária do Carcinoma Colo-Rectal	18
Primary Prevention of Colorectal Carcinoma	
<i>Irene Martins, S Morgado, Beatriz Neves</i>	
Casos Clínico / Clinical Case	
Úlceras do Cólon por Anti-Inflamatórios Não Esteróides - Caso Clínico e Revisão da Literatura	28
Colon Ulcers Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs – Clinical Case and Review of the Literature	
<i>Sofia Santos, Eduardo Pires, Aires Figueiredo, Saete Silva, João Ramos de Deus</i>	
Observatório da Internet / Internet Observatory	33
“European Society of Coloproctology Annual Meeting” - Lisbon 2006 - Scientific Programme	34
Normas de Publicação / Instructions to the Authors	37
Notícias / News	43

FICHA TÉCNICA: Revista Médica Quadrimestral, excluída de registo no ICS de acordo com a alínea a) do art. 12º do D.R. nº 8/99 de Junho de 1999.
Nºs avulsos: € 10,00. Assinatura anual: € 35,00 **Propriedade:** Sociedade Portuguesa de Coloproctologia - **Edição e Publicidade:** Heartbrain - Consultores em Comunicação, Lda - R. Diogo de Silves, 4B - 1400-107 Lisboa - Tel: 21 3020706 - Fax: 21 3020707 - e-mail: heartbrain.lida@mail.telepac.pt
Impressão: Taligraf - Artes Gráficas, Lda. - Estrada de Paço de Arcos, Centro Empresarial Cacém - Armazém L - 2735-336 Cacém - Tel.: 21 426 9870 - Fax: 21 426 9879 - E-mail: taligraf@mail.telepac.pt.

REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

CORPO EDITORIAL

DIRECTOR

António Carlos Saraiva

EDITOR

Miguel Mascarenhas Saraiva

EDITORES ADJUNTOS

Alexandre Duarte

António Banhudo

João Ramos de Deus

Pedro Correia da Silva



CONSELHO CIENTÍFICO

Adriano Paim

Albano Rosa

Alexandre Duarte

Alfredo Martins Barata

Amílcar Mascarenhas Saraiva

Anabela Rocha

Antonino Camacho

António Donato

António Banhudo

António Carlos Saraiva

António Manuel Araújo Teixeira

António Cruz Pinho

Carlos Gonçalves Pereira

Carlos Nobre Leitão

César Gomes

Diniz Freitas

Fausto Pontes

Fernando Taveira Veloso

Francisco Castro Sousa

Henrique Bicha Castelo

Hermano Gouveia

Jaime Ramos

João Castel-Branco Silveira

João José Fazenda Gíria

João José Pires Leitão

João Manuel Pimentel

João Ramos de Deus

João Ricardo Teixeira

Jorge Santos Bessa

José Alexandre Sarmento

José Borges de Almeida

José Cotter

José Eduardo Mendonça Santos

José Guilherme Tralhão

José Manuel Romãozinho

José Paulo Monteiro de Andrade

José Pedro Azevedo

Júlio Leite

Luís d'Orey Manoel

Manuel Liberato

Manuel Martins Alves

Manuela Ferreira

Miguel Coelho Santos

Miguel Mascarenhas Saraiva

Pedro Correia da Silva

Reinaldo Noronha

Rodrigo Costa e Silva

SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

ÓRGÃOS SOCIAIS

Presidente

António Carlos Saraiva

Presidente Eleito

Antonino Gomes Camacho

Vice-Presidente

Júlio Leite

Secretário Geral

Miguel Mascarenhas Saraiva

Secretário Geral Adjunto

João Ramos de Deus

Tesoureiro

José Eduardo Mendonça Santos

Vogais

Alexandre Duarte

Alfredo Martins Barata

Anabela Rocha

António Banhudo

Irene Martins

João Carvalho

João José Pires Leitão

João Ricardo Teixeira

José Guilherme Tralhão

Manuela Ferreira

Pedro Correia Silva

Secretariado

Ana Azevedo

Rua Sá da Bandeira, 784 - 1º Dt.

4000-432 Porto

Tel: 22 339 0730

Fax: 22 339 0732





SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Astr

AstraZeneca
Rua Humana
Contribuição
Mat. Con

EDITORIAL

MIGUEL MASCARENHAS
SARAIVA

Este Número da Revista Portuguesa de Coloproctologia apresenta um artigo de revisão sobre a prevenção do cancro-colo-rectal, onde os autores pretendem realçar a importância da prevenção primária, revendo o papel dos diversos factores do estilo de vida e a quimioprevenção, tema que tem sido objecto de discussão nos últimos anos, principalmente desde a revelação das complicações cardiovasculares surgidos no decorrer de estudos realizados com os coxibes.

Segue-se um importante trabalho de revisão de doentes operados de proctocolectomia reconstrutiva por colite ulcerosa, com seguimento a longo prazo, chamando a atenção para os factores ligados à "pouchitis". Os autores sublinham a necessidade de um diagnóstico pré-operatório da colite ulcerosa o mais correcto possível, de modo a afastar a possibilidade de doença de Crohn.

No artigo seguinte aborda-se o problema das mutações do gene MYH e seu impacto na polipose. Este trabalho consistiu na pesquisa de mutações germinais bialélicas no gene MYH em famílias negativas para o gene APC. O estudo encontrou uma elevada frequência de mutações nas famílias dos pacientes com polipose atípica, assim como uma elevada degenerescência maligna nos pacientes com esta mutação, colocando problemas na definição do programa de vigilância endoscópica mais adequado e salientando, por outro lado, a importância do diagnóstico genético para a previsão do risco neste tipo de situações.

Na secção de casos clínicos, apresenta-se um caso de úlceras do cólon direito secundárias a anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Se bem que as complicações da terapêutica com estes fármacos no aparelho gastro-intestinal superior sejam amplamente conhecidas, os efeitos adversos em localizações mais distais do tubo digestivo são habitualmente menos valorizados. Mais recentemente tem-se vindo a reconhecer o potencial iatrogénico destas substâncias no intestino delgado e no cólon. Tal como os autores concluem, sendo os AINE fármacos de uso comum e frequentemente não vigiados, é de reconhecida importância o conhecimento dos seus vários efeitos secundários, alguns de descrição recente, nomeadamente as lesões distais do tracto gastrointestinal, que, para além de diagnóstico menos acessível, podem assumir formas graves.

Artigo Original
Original Article

JOÃO ARAÚJO TEIXEIRA¹
A. MEIRELES ARAÚJO
TEIXEIRA²
CARLOS RIBEIRO³
JOSÉ RAMALHÃO⁴
ARAÚJO TEIXEIRA⁵

1 Assistente Graduado Hospitalar, Prof
Auxiliar da FMUP
2 Assistente Hospitalar Graduado
3 Assistente Hospitalar
4 Chefe de Serviço Aposentado
5 Prof. Catedrático Jubilado

(*) Doentes operados no antigo
Serviço de Cirurgia II (Prof. Araújo
Teixeira)

Correspondência:

Prof. João Araújo Teixeira
Serviço de Cirurgia A do Hospital de
S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

RESULTADOS À DISTÂNCIA DA PROCTOCOLECTOMIA RECONSTRUTIVA POR COLITE ULCEROSA^(*)

Resumo

Introdução - A incidência de complicações a longo prazo, nomeadamente "pouchitis", em doentes operados de proctocolectomia reconstrutiva por colite ulcerosa, tem sido referida por vários autores.

Objectivo - O objectivo da presente publicação é avaliar o estado actual dos nossos operados, comparando-o essencialmente com o registado em idêntica série, seis anos antes.

Material de Estudo - Utilizaram-se 20 operados de proctocolectomia reconstrutiva por colite ulcerosa, (12 homens e 8 mulheres); a idade média era de 39,4 anos (20 - 60).

O tempo decorrido entre a cirurgia e a presente revisão foi superior a 12 anos em 13 doentes e entre 6 a 9, nos restantes 7.

Resultados - O grau de satisfação dos doentes apresentou-se do seguinte modo: 13 muito bons, 6 razoáveis e 1 mau.

Em relação ao referido em 2000, 2 operados então rotulados e muito bons e 2 de bons, foram considerados, presente-mente, como razoáveis, pelo aparecimento de dificuldade defecatória em 2 e de "pouchitis", associadas a fístulas perineais noutros 2; registou-se ainda uma "pouchitis" grave associada a colangite esclerosante.

No total verificaram-se 7 "pouchitis" (35%). Contudo, a maior parte dos operados consideram-se satisfeitos com a cirurgia.

Conclusões - A maioria dos operados continua a considerar-se satisfeita com o acto cirúrgico, pelo que parece lícito deduzir que esta cirurgia é uma opção válida no tratamento da proctocolectomia reconstrutiva.

Torna-se, porém, necessário insistir na necessidade de um diagnóstico pré-operatório da colite ulcerosa o mais correcto possível, de modo a afastar a possibilidade de Doença de Crohn.

Abstract

Background - The incidence of later complications, specially pouchitis after restorative proctocolectomy performed in patients with ulcerative colitis is reported by several authors.

Aim - The aim of this study is the comparison of the present state of the patients operated to that mentioned in the publication made six years before.

Material - The authors carried out an analysis of the 20 people (12 man and 8 women) for restorative proctocolectomy. The mean age was 39,4 years (20-60). The time elapsed between the surgery and the present revision was more than 12 years in 13 patients and between 6 and 9 years in 7.

Results - *The degree of patient satisfaction was very good in 13, satisfactory in six and bad in one.*

In relation to the 2000 evaluation, 2 operated then labelled very good and 2 good, at the present were considered only satisfactorily, due to the appearance of problems in defecation in 2, and "pouchitis" with fistulae in another 2; there was a "pouchitis", coexisting with portal hypertension in a patient operated in 2000 and considered, now as a bad result.

In total there were 7 pouchitis (35%). However most the operated on are satisfied with the surgery.

Conclusion - *It can be concluded that restorative proctocolectomy is a valid option to the surgical treatment of ulcerative colitis.*

We must insist, however on the need for the most accurate pre-operative diagnosis of ulcerative colitis, so as to remove the possibility of Crohn's disease.

Introdução

A evolução da sintomatologia dos operados de proctocolectomia reconstrutiva por colite ulcerosa, constitui um dos aspectos mais importantes na avaliação da qualidade de vida destes doentes.

Assim, uma das suas complicações mais frequentes – a "pouchitis" – pode aumentar com o tempo após o acto cirúrgico, sendo referido o risco cumulativo da sua incidência de 48% ao fim de 10 anos (1).

Em 2000, o nosso grupo procedeu à revisão de uma série destes operados (2).

Seis anos decorridos, pareceu-nos de interesse proceder a uma análise comparativa do estado actual daqueles indivíduos, com o referido anteriormente, tanto mais que cinco deles tinham sido, nessa ocasião operados há menos de seis meses.

Material de Estudo

20 operados de proctocolectomia reconstrutiva, sendo 12 homens e 8 mulheres; a idade média era de 39,4 anos (20 – 60).

O tempo decorrido entre a cirurgia e a revisão actual foi superior a 12 anos em 13 e entre 6 a 9 anos, nos restantes 7.

Na sintomatologia, predominavam: rectorragias e diarreia – 10; manifestações oculares – 4; aftas – 3; artralguas – 6; megacólon – 4; e colangite esclerosante – 1.

As indicações cirúrgicas foram condicionadas por: ineficácia do tratamento médico – 14; megacólon 4; rectorragias – 2.

A proctocolectomia reconstrutiva foi realizada à custa da

bolsa em J, segundo a técnica já referida (2); efectuou-se num primeiro tempo em 14 casos e secundariamente em 6.

Não houve mortalidade no acto cirúrgico, registando-se como morbilidade pós-operatória precoce: 1 abscesso pélvico, 1 hemorragia da bolsa jejunal, oclusão por brida e 1 derrame pericárdico no decurso de cateterismo da veia central.

O tempo entre a cirurgia e a revisão actual foi de: 17 anos – 1; 16 – 3; 15 – 2; 14 – 2; 13 – 2; 12; 2; 9 – 1; 7 – 1; 6 – 6.

Havia 13 operados há mais de 12 anos e 7 entre 6 a 9.

Metodologia

A avaliação dos resultados foi realizada em função de: número de dejeções diárias e nocturnas, exsudação anal, incontinência, dificuldade defecatória, presença de "pouchitis", actividade sexual, grau de satisfação do operado em relação à sua qualidade de vida. Em todos os casos foi realizada uma endoscopia baixa.

Resultados

O grau de satisfação dos doentes apresentou-se do seguinte modo: 13 muito bons, 6 razoáveis e 1 mau.

Em relação ao referido em 2000, 2 operados então rotulados de muito bons e 2 de bons, foram considerados, presentemente, como razoáveis, pelo aparecimento de dificuldade defecatória em 2 e de "pouchitis", associadas a fístulas perineais noutros 2; registou-se ainda uma "pouchitis", grave coexistindo com colangite esclerosante e hipertensão portal.

Registaram-se, na totalidade 7 "pouchitis" (35%), 2 das quais já referidas em 2000, obrigaram a excisão da bolsa, tendo o diagnóstico da peça operatória revelando Doença de Crohn ao contrário do verificado na ocasião da proctocolectomia reconstrutiva.

Número de dejeções - diurnas: a) 2 a 5 – 14; b) 6 a 7 – 3; c) 8 a 10 – 3

nocturnas: a) 1 a 2 – 13; b) 3 a 5 – 4; c) superior a 5 – 3

Exsudação anal – 5, sendo 4 ligeiras e 1 grave; em 3, foi necessário recorrer ao uso de fraldas.

Incontinência – 5, sendo ligeira em 3 e mais grave em 2.

Dois operados andaram bem durante 11 e 12 anos, respectivamente, instalando-se ao fim deste período de tempo (2003 e 2004), surtos de "pouchitis" associadas a crises de sub-occlusão, que cederam ao tratamento médico; num deles, a defecação, por vezes, só é possível, mediante introdução de uma sonda rectal.

A endoscopia baixa revelou num caso sub-estenose ao

nível do íleo e noutra 5 cm acima da anastomose *Pouchitis* – 7, decorrendo o seguinte espaço de tempo entre a primeira crise e a realização da cirurgia: 1 ano – 1; 6 – 2; 8 – 1; 10 – 1; 11 anos – 2.

Destas sete, três instalaram-se após 2000.

Estas “*pouchitis*” associaram-se em 3 casos a fístulas perineais, em 2 a crises sub-oclusivas e noutra a colangite com hipertensão portal e ainda noutra a exsudação anal. Foram submetidas a tratamento antibiótico (metronidazol), anti-diarreico e imunossupressor em 2. Dada a ineficácia do tratamento médico, foi necessário proceder à excisão da bolsa em 2 casos, com “*pouchitis*” graves (já referidos na revisão de 2000). O exame histológico da peça operatória revelou doença de Crohn, ao contrário de colite ulcerosa diagnosticada inicialmente. Presentemente, estes doentes melhoraram do seu estado geral, não havendo, contudo, total regressão das fístulas perineais.

Actividade sexual – normal em 10, ligeiramente afectada em 3, e inexistente em 7.

Grau de satisfação do doente:

Muito bom – 13 operados há: 16 anos – 3; 15 – 2; 14 – 1; 12 – 1; 9 – 1; 7 – 1; 6 – 4. De registar a existência de uma doente operada em 1988 de colectomia total com anastomose íleo-rectal, surgindo uma neoplasia a 8 cm da margem anal 12 anos depois (T3, N0, M0); dado o facto de ter recusado uma ileostomia, realizou-se uma exérese do coto rectal com anastomose íleo-anal; seis anos decorridos passa muito bem.

Incluem-se ainda neste grupo 4 operados em 2000.

Razoável – 6 operados há: 15 anos – 2 e 13 anos – 2; 11 – 1; 8 – 1.

Referem-se aqui os 2 indivíduos que sofreram excisão da bolsa perineal; presentemente melhoraram da “*pouchitis*”, apresentando, contudo, pequenas fístulas perineais. Os outros 2 correspondem a operados que andaram muito bem durante 11 e 12 anos após a cirurgia, pelo que na revisão em 2000 se incluíram no grupo dos muito bons. Porém, como acima foi dito, em 2003 e 2004, foram acometidos por crises sub-oclusivas, por dificuldade defecatória, que cederam ao tratamento médico. Embora actualmente passem bem, foram considerados no grupo dos resultados razoáveis. Nesta série, há ainda a referir mais 2 operados, com fístulas perineais, associadas a exsudação anal; ambos estão submetidos a tratamento imunossupressor

Mau – 1 operado há 6 anos; apresenta mau estado geral, com “*pouchitis*” intensa, 8 dejeções diárias e 4 nocturnas. Há coexistência com colangite esclerosante e hipertensão portal, aguardando transplante hepático. Em comparação com a avaliação realizada em 2000, verificaram-se os seguintes factos:

a) Agravamento de 2 doentes considerados como muito

bons em 2000, instalando-se presentemente situações de dificuldade defecatória.

b) Melhoria no estado geral nos 2 casos que sofreram excisão da bolsa, mas persistência, embora em menos grau, de fístulas perineais.

c) Manutenção de crises de “*pouchitis*” com agravamento de exsudação anal, e fístulas perineais em 2.

d) Dos 5 operados com insuficiente “*follow-up*” no pós-operatório em 2000, 4 passam muito bem, instalando-se no outro “*pouchitis*” grave com colangite esclerosante.

e) No total, 13 operados consideram-se muito satisfeitos, enaltecendo o resultado obtido com o acto cirúrgico

Discussão

Nas suas linhas gerais confirmam-se os resultados referidos em 2000.

Porém, há que referir algumas complicações, que se manifestaram posteriormente àquela data.

Assim, registaram-se 2 indivíduos com dificuldade defecatória 11 e 12 anos após a cirurgia, na dependência de subestenose anastomótica.

Tal complicação é citada nas diversas publicações: 6% Mikkola (3), 9% Marcelo (4), 10,5% Beliveau (5), 14% Fazio (6) e 22,6% Katsuhikol (7).

Na maior parte dos casos, pode ser corrigida por simples dilatação digital (como aconteceu com um dos nossos operados referido em 2000 (2), e noutras situações mais graves, torna-se necessário reoperar. Tem sido referido como possível etiologia desta complicação, abscessos e fístulas anastomóticas e até a manutenção durante tempo exagerado da “*ileostomia de segurança*”. Porém, os factores acima citados apenas poderão explicar as estenoses precoces e não as que surgem tardiamente, como as que foram por nós citadas e que parecem estar na dependência de intensos fenómenos de fibrose e retracção cicatricial. Embora estes 2 doentes considerem o seu estado como razoável, não é de afastar a hipótese de ser necessário reintervir.

Torna-se igualmente de interesse assinalar o agravamento de um operado que em 2000 já apresentava episódios de “*pouchitis*” embora ligeira, associada a fístulas perineais; presentemente, houve intensificação da exsudação anal com aumento de frequência dessas crises, aguardando-se a resposta a tratamento médico, nomeadamente com imunossupressores. É natural que a exacerbação da sintomatologia, condicione a curto prazo, a excisão da bolsa, como já aconteceu noutras situações. Não é de afastar a hipótese do exame histológico da peça operatória correspondente à bolsa, refira o aparecimento de

doença de Crohn, ao contrário de colite ulcerosa, como aliás já sucedeu nos 2 casos já citados anteriormente (2). Nas diversas publicações, a excisão da bolsa é citada numa incidência de (3,5% a 15%) (8,9), correspondendo a maior parte dos casos a doença de Crohn não diagnosticada no exame histológico do acto cirúrgico ou a sepsis pélvica. É curioso citar que apesar de haver melhoria da sintomatologia clínica, podem persistir após a excisão da bolsa as fístulas perineais, como foi citado na recente publicação de Parc (10) e por nós verificado nos 2 operados acima referidos.

Estes factos levam a considerar a proctocolectomia reconstrutiva como uma contra-indicação relativa na doença de Crohn (10), embora alguns autores, não obstante, continuem a realizá-la, se bem que, com resultados nem sempre satisfatórios (11, 12).

Dos 5 casos que não tinham sido avaliados em 2000, instalou-se uma "pouchitis" grave embora num deles, em que existia uma colangite esclerosante a que se associou posteriormente hipertensão portal, aguardando oportunidade para transplante hepático. A incidência com que se manifesta a "pouchitis" nestes casos foi bem demonstrada por Pena (13), referindo-a em 63% destes doentes, em comparação com 32% nas situações em que não coexistia hipertensão portal; Gorgum (14) manifesta idêntica opinião.

É importante referir que os outros 4 operados não avaliados em 2000, por "follow-up" insuficiente, passam muito bem, seis anos decorridos.

Deve-se destacar uma doente que em 1988 foi operada de colectomia total com anastomose íleo-rectal por colite ulcerosa e que 12 anos depois apresentou um quadro grave de exacerbação da doença no coto rectal, coexistindo com o aparecimento de um adenocarcinoma (T3, N0; M0), a 8 cm da margem anal. Este achado dá plena confirmação ao receio com que a intervenção acima referida é encarada no tratamento da colite ulcerosa.

Normalmente, a proctocolectomia reconstrutiva está contra-indicada mediante uma neoplasia (1), tendo sido realizada na doente em causa apenas por que recusou a hipótese de uma ileostomia.

É, igualmente, interessante recordar que recentemente Lee (15), publicou 3 casos de neoplasia após a proctocolectomia reconstrutiva.

A nossa doente, seis anos decorridos passa muito bem, com um número de dejectões perfeitamente compatível com boa qualidade de vida, não havendo à endoscopia sinais de recidivas.

No que respeita ao grau de satisfação dos operados, há a registar a transferência de 2 resultados muito bons e de 2 bons citados em 2000, para razoáveis, actualmente, pelas razões já atrás expostas.

De qualquer modo, verificamos 13 resultados excelentes, dos quais 9 já assinalados em 2000, a que se juntam mais 4 operados naquela data.

Por tudo o que foi analisado, julgamos poder concluir que a proctocolectomia reconstrutiva é uma opção válida para o tratamento da colite ulcerosa, essencialmente naqueles doentes que não aceitam uma ileostomia. Insistimos, porém, na necessidade de informar convenientemente os candidatos a esta cirurgia das suas eventuais complicações. Do mesmo modo, torna-se imprescindível a rodear de maior cuidado o diagnóstico pré-operatório de colite ulcerosa, de modo a afastar, tanto quanto possível, a hipótese de doença de Crohn

Bibliografia

1. Kelly KA, Dozois RR – Chronic ulcerative colitis. In Kelly K, Sarr MG, Hinder RA. «Gastro-intestinal Surgery». Mayo Clinic: Edit Saunders, cop. 2004. p. 533-552.
2. Teixeira, A. Meireles A, Teixeira JPA, Ribeiro, Carlos, Gomes, Abílio, Ramalhão, José, Saraiva, Carlos, Saraiva, Mascarenhas M, Teixeira, Araújo, Proctocolectomia reconstrutiva no tratamento da colite ulcerosa (experiência de 20 casos). Revista de Gastrenterol. & Cirurgia, 2001; vol. XVIII; 99-110.
3. Mikkola K; Luukkonen P, Jarvinen HJ, Long-term results of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Int. Colorectal Dis., 1995; 10; 10-14.
4. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, et al. Long-term results of the ileo-anal pouch procedure. Arch. Surg., 1993; 128: 500-504.
5. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, et al. Ileoanal anastomosis with reservoir: complications and long-term results. Can J. Surg., 1999; 42: 345-352.
6. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milson JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. Ann. Surg., 1995; 222: 120-127.
7. Katsuhiko A, Kazutaka K, Hideaki K, Akatani M, Fumihiko K, et al. – Incidence and outcome of complications following restorative proctocolectomy. Am. J. Surg., 2005; 190: 39-42.
8. Meagher AP, Farouk MR, Dozois RR, [et al]. J ileal pouch anastomosis for chronic ulcerative colitis complications and long term outcomes in 1310 patients. Br. J. Surg., 1998; 85: 800-803.
9. Macrae HM, Mcleod RS, Cohen Z, O'Conner BI, Ton ENC, Risk factors for pelvic pouch failure. Dis. Colon Rectum, 1997; 40: 257-262.
10. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, Tiret, Parc R, Causes and outcomes of pouch excision after restorative proc-

tocolectomy. *Brit. J. Surg.*, 2006 ;93 :82-86.

11. Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG, Long term results of ileal pouch anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis. Colon & Rectum*, 1996;39:893-898

12. Brown CJ, Maclean AR, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, McLeod RS. Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. *Dis. Colon Rectum*, 2005;48 (8): 1542-9.

13. Penna C, Dozois RR, Tremaine W, et tal. Pouchitis after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis occurs

with increased frequency in patients with associate primary sclerosing cholangitis. *Gut*, 1996;38:893-898.

14. Gorgun E, Remzi FH, Manilich E, Preen M, Shen B, Fazio VW, Surgical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing illa pouch-anal anastomosis: a case-control study. *Surgery*, 2005; 138 (4):631-7.

15. Lee SW, Sonoda T, Milson JW – Three cases of adenocarcinoma following restorative proctocolectomy with hand-seven anastomosis for ulcerative colitis: a review of reported cases in the literature. *Colorectal Dis.*, 2005; 7 (6):591-7.



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Artigo Original
Original Article

J. S. LEITE¹
G. ISIDRO³
M. MARTINS¹
F. REGATEIRO¹
O. ALBUQUERQUE¹
P. AMARO²
J. M. ROMÃOZINHO²
G. BOAVIDA³
F. CASTRO-SOUSA¹

1 Centro de Registo de Tumores Hereditários de Coimbra, Serviço de Cirurgia III. Chefe de Serviço de Cirurgia Geral dos HUC, Professor Associado da FMUC.

2 Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

3 Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Centro de Genética Humana, Lisboa.

Trabalho apresentado na European Association of Coloproctology, 5^o Reunião Científica Anual, Geneva, 16-18 Setembro de 2004 e publicado em resumo na *Colorectal Disease* 2004; 6 (Suppl. 2): 4.

Correspondência:

Prof. Doutor Júlio Soares Leite
Serviço de Cirurgia III
Hospitais da Universidade de Coimbra
3049 Coimbra Codex - Portugal
jsleite@simplesnet.pt

RISCO DE DEGENERESCÊNCIA NA POLIPOSE ASSOCIADA A MUTAÇÕES NO GENE MYH

Resumo

As mutações germinais bialélicas no gene MYH relacionaram-se, recentemente, com a presença de polipose cólica múltipla. O gene MYH está associado ao sistema de reparação do DNA através da excisão de bases (BER, *base excision repair*), impedindo mutações noutros genes, nomeadamente no gene APC e no Ki-ras. Demonstrou-se que vários pacientes com polipose atenuada e cerca de 7,5% dos portadores de polipose clássica sem mutação no gene APC apresentaram mutações no gene MYH. Constituiu objectivo do presente estudo analisar a incidência de mutações neste gene em pacientes referenciados num Centro de Registo Regional, bem como o risco de degenerescência maligna associado.

Material e Métodos - Em 19 pacientes foram pesquisadas mutações germinais bialélicas no gene MYH, sendo seis pertencentes a famílias APC negativas com polipose típica e 13 em famílias registadas fenotipicamente com polipose atípica, igualmente APC negativas.

Resultados - Encontraram-se mutações bialélicas no MYH em nove pacientes com polipose atípica e noutro com polipose típica. Estas mutações surgiram em homozigotia em metade dos casos. Os pacientes apresentavam idade média, aquando do diagnóstico, de 50,6 anos (entre 35 e 69 a), sendo seis homens e quatro mulheres. Existia história familiar com transmissão apenas horizontal em cinco casos, vertical em três e dois constituíam casos index. Não se identificaram clinicamente outras manifestações extra-intestinais nos casos estudados. Todos os pacientes foram operados, sendo efectuadas cinco colectomias totais, quatro proctocolectomias reconstrutivas e, num caso, hemicolecotomia esquerda. Existia degenerescência maligna em oito casos (três T3N+, quatro T3N0 e um T1N+). Dois pacientes tiveram recidiva tumoral, tendo um falecido sete anos após a segunda intervenção (proctectomia reconstrutiva por carcinoma do coto rectal).

Conclusões - 1. Foi encontrada uma elevada frequência (69%) de mutações nas famílias dos pacientes com polipose atípica, sendo também mais frequente a transmissão horizontal; 2. A elevada incidência de degenerescência maligna nos pacientes com esta mutação sugere que a vigilância através da colonoscopia com polipectomias pode não ser suficiente, admitindo-se a necessidade de cirurgia profiláctica; 3. Destaca-se a importância deste diagnóstico genético para previsão do risco nos familiares, particularmente nos irmãos dos indivíduos afectados.

Abstract

The MYH gene has recently been associated with multiple colorectal tumors. It

participates in the DNA base-excision-repair, avoiding mutations in other genes, namely the APC and Ki-ras. Recently, biallelic MYH mutations have been described in patients with attenuated polyposis and in 7.5 percent with classic polyposis and no detectable APC mutation. The aim of this study was to analyze the incidence of germ-line MYH mutations in selected families recorded in a hereditary tumour registry and to evaluate the risk of colorectal cancer in this syndrome.

Patients and Methods - Nineteen APC mutation negative patients, 13 presenting attenuated polyposis and 6 with classic familial adenomatous polyposis (>100 adenomas), were screened for germline biallelic MYH mutations.

Results - Biallelic germline mutations in MYH were identified in 9 of the attenuated polyposis and in one of the classic polyposis patients. The mean age at the clinical diagnosis was 50.6 years (from 35 to 69 y); six were men and four women. Five patients belonged to families with affected siblings; three showed evidence for vertical transmission and two had no evidence for familial transmission of the disease. No extra-colonic manifestations were reported. All patients had surgical resections: five total colectomies, four reconstructive proctocolectomies and one left hemicolectomy. Eight patients presented malignant degeneration: three T3N+, four T3N0 and one T1N+. In the follow-up two patients died due to tumor recurrence.

Conclusion - 1. A large frequency of biallelic MYH mutations (69%) was found in APC mutation negative patients belonging to families with attenuated polyposis; the highest percentage was observed in families presenting evidence for horizontal transmission of the disease. 2. The high percentage of degeneration found in these patients suggests that colonoscopy with polypectomies is not sufficient and prophylactic colectomy is recommended. 3. The identification of MYH associated polyposis is important to evaluate the level of risk, particularly for the siblings.

Os testes genéticos não detectam mutações em mais de 20% das famílias com expressão fenotípica clássica de polipose adenomatosa familiar que, tipicamente, apresentam mais de 100 pólipos no cólon. Esta percentagem tem sido ainda mais elevada nas situações de polipose atenuada, nesta síndrome caracterizada pela presença de 15 a 100 adenomas presentes ao longo do cólon (1). Nesta variante, várias mutações têm sido detectadas nas extremidades 3' e 5' do gene APC (2). Estudos recentes têm demonstrado que nestas famílias, particularmente nas poliposes atenuadas, nas quais não foram encontradas mutações no gene APC, têm sido identificadas outras mutações germinativas no gene MYH, um gene com as funções de *base excision repair*. Este gene participa na

reparação das mutações causadas pelos radicais de oxigénio que se produzem durante o metabolismo aeróbico (3). Estas lesões oxidativas do DNA têm explicado também a etiologia das doenças degenerativas, do envelhecimento e da oncogénese (4).

As mutações no gene MYH têm sido associadas a uma doença hereditária autossómica recessiva, caracterizadas por adenomas colo-rectais múltiplos e elevado risco de degenerescência maligna (5). Outros investigadores confirmaram, em pacientes com adenomas colo-rectais múltiplos, a existência de uma percentagem elevada de mutações bialélicas germinativas nesse gene (6-11) e concluíram que existe uma síndrome hereditária recessiva caracterizada por polipose associada a mutações MYH. Admitiu-se, também, que as mutações bialélicas no gene MYH podem causar mutações noutros genes, particularmente no gene APC, que tem um papel importante na oncogénese do cancro colo-rectal (7), bem como no gene Ki-ras (12). No estudo multicêntrico de Sieber e colaboradores (10) foram encontradas mutações bialélicas no MYH em cerca de um terço dos pacientes com quadro de polipose atenuada e em 7,5% dos doentes com polipose clássica que não apresentavam mutação no gene APC. As mutações têm sido identificadas em duas áreas sensíveis desse gene, *hot spots*, Y165C e G382D (5), correspondendo a 78% das mutações encontradas em pacientes caucasianos do norte da Europa (13).

O objectivo do presente estudo consistiu em analisar a incidência de mutações germinativas MYH numa série de 19 pacientes, correspondendo a diferentes famílias, registadas no Centro de Registo de Tumores Hereditários de Coimbra, sem mutação APC, bem como avaliar o risco de degenerescência nesta síndrome.

Doentes e Métodos

Foram analisados os pacientes do Centro de Registo de Tumores Hereditários de Coimbra identificadas como pertencentes a famílias catalogadas de polipose adenomatosa familiar (PAF) típica, se apresentassem mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon, e PAF atípica, ou atenuada, se só apresentassem entre 15 e 100 pólipos. O estudo incidiu em seis das 20 famílias com PAF clássica em que não foi encontrada mutação no gene APC, através de SSCP (*single strand conformation polymorphism*) e em 13 famílias com PAF atenuada, nas quais igualmente não se tinham encontrado mutações ao longo do gene APC. A idade média dos seis doentes com PAF clássica era de 44,7 (limites entre 24 e 63 anos) e nos 13 pacientes com PAF atenuada de 53,3 (limites entre 40 e 68 anos). A maior parte dos doentes com PAF atenuada foram diagnosti-

cados devido à presença de sintomas, ou por apresentarem história familiar e, também, pela análise macroscópica minuciosa da peça de colectomia.

Após adequado consentimento informado, foi recolhido sangue periférico para análise genética em 19 indivíduos, seis com PAF clássica e 13 com PAF atenuada. O DNA foi extraído utilizando o *Wizard DNA Extraction Kit* (Promega) e foram pesquisadas as mutações no gene MYH através de SSCP. Analisaram-se os exões 1-16 do MYH por amplificação do DNA (PCR - *polymerase chain reaction*), sendo utilizados os *primers* específicos dos exões referenciados em <http://www.uwcm.ac.uk/study/medicine/medicalgenetics/research/tmg/projects/hMYH.html>, combining exons as follows: 3&4, 5&6, 7&8, 9&10, 11&12 and 13&14.

Na análise do SSCP, os produtos do PCR foram separados em gel de poliacrilamida a 6% (acrilamida:bisacrilamida 59:1) a 4°C, após desnaturação (14). As bandas foram visualizadas através do nitrato de prata. Os exões que apre-

demonstrou mutação no MYH, apresentava manifestações fenotípicas ligeiras (entre 100 e 200 pólipos no cólon).

Na análise do conjunto dos 10 pacientes com mutações germinativas bialélicas no MYH, verificou-se que metade apresentava essas mutações em homozigotia e nos outros com compostos heterozigóticos.

Foram encontradas as mutações *missense hot spot* Y165C e G382D em oito dos 10 pacientes (Quadro 1), quer em homozigotia em seis casos ou como compostos heterozigóticos em dois.

Neste grupo de 10 pacientes com mutações MYH a idade média na altura do diagnóstico clínico foi de 50,6 anos (limites entre 35 e 69 anos), pertencendo seis ao sexo masculino e quatro ao sexo feminino (Quadro 1). Foram encontradas três novas mutações MYH, Y114H, R168H e E396fxX437, que tinham sido previamente descritas pelo nosso grupo (15). Nenhuma das mutações MYH bialélicas encontradas no presente estudo existiu no grupo de controle, excepto em dois pacientes nos quais se encon-

Quadro 1 - Características patológicas dos carcinomas colorrectais de acordo com a instabilidade de microssatélites.

Caso Nº.	Sexo	Idade no diagnóstico	Nº. de pólipos	Cancro Colo-rectal	História familiar	Cirurgia	Mutação MYH
1	Masc	68	70	T3N0/T1N0	Vertical	PCR	Y165C / G382D
2	Masc	44	50-100	T1N+	Vertical	PCR	G382D (homozigótica)
3	Masc	67	30	T3N0	Horizontal	CT	Y165C / c.347-1G
4	Femin	40	70	-	Vertical	PCR	Y165C (homozigótica)
5	Masc	51	20	T3N+	Horizontal	CT	G382D (homozigótica)
6	Femin	50	30	T3N0	Horizontal	CE	Y165C / E396fsX437
7	Masc	54	80	-	Index	CT	Y165C / G382D
8	Masc	35	100-200	T3N0	Horizontal	PCR	E396fsX437 (homozigótica)
9	Femin	52	80	T3N+	Index	CT	Y165C / R168H
10	Femin	57	50-70	T3N+(x2)	Horizontal	CT	Y114H (homozigótica)

sentaram aspectos anormais na SSCP foram sequenciados (*sense e antisense*) no sequenciador automático ABI *Prism 3100 Genetic analyser* (Applied Biosystems).

Foram também efectuados estudos genéticos de controle em 50 indivíduos Portugueses que não apresentavam a doença, para investigar se existiam idênticas mutações no gene MYH.

Resultados

Foram encontradas mutações germinativas bialélicas no gene MYH em nove (69%) dos 13 pacientes pertencentes às famílias registadas como PAF atenuada e num (17%) dos seis pacientes com polipose típica, nos quais não se tinham detectado mutações germinativas no gene APC (Quadro 1). O único paciente com polipose clássica, no qual se

taram mutações monoalélicas, num caso a mutação Y165C e no outro a mutação G382D; assim, no grupo de controle Português, foram encontradas mutações alélicas simples no gene MYH em 4% (2/50) dos casos, sendo essa percentagem de 2% para cada um dos *hot spots* Y165C e G382D. A análise da história familiar referente às 10 famílias em estudo mostrou que em cinco existiam apenas irmãos também afectados, em três existia transmissão vertical e em dois tratava-se apenas do caso index. Relativamente às três famílias com transmissão vertical, no caso 1 (Quadro 1) a mãe teve cancro do cólon e o filho alguns pólipos cólicos; no caso 2 um irmão faleceu de cancro do cólon e dois tios tiveram igualmente cancro do cólon; no caso 4 duas irmãs tiveram cancro do endométrio, demonstrando-se numa mutação associada no gene hMLH1 e dois sobrinhos tiveram, respectivamente, cancro do cólon e pólipos do cólon.

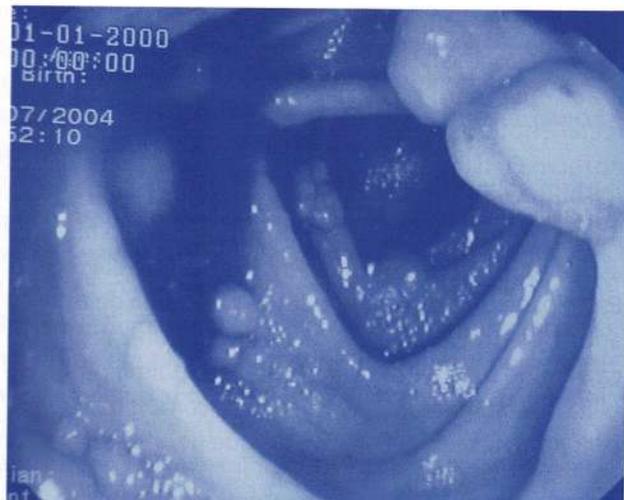


Fig.1 - Colonoscopia do ascendente com mais de 50 pólipos (caso 5), 17 anos após hemicolectomia esquerda devido a carcinoma do sigmóide com 60 adenomas síncronos.

Não se encontraram manifestações extra-cólicas nos pacientes estudados com mutações MYH, particularmente no que se refere à associação de tumores desmóides, polipose duodenal, ou hipertrofia congénita do epitélio pigmentar retiniano.

Todos os pacientes analisados na presente série foram submetidos a ressecção cirúrgica (Quadro I): cinco colectomias totais, quatro proctocolectomias reconstrutivas e uma hemicolectomia esquerda. Este último paciente (caso 6), efectuou colectomia parcial em 1987 devido a carcinoma do cólon descendente T3N0, associando 30 adenomas na peça, fez polipectomias periódicas e na última colonoscopia de rastreio apresentava 50 pólipos no cólon direito (Figura 1), sendo proposta e realizada colectomia direita. Dois pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica profiláctica (Quadro 1), um com 70 pólipos colórectais e o outro com 80 adenomas planos e melanose cólica.

Associavam degenerescência maligna oito pacientes (Quadro I e Figura 2): três carcinomas estadiados em T3N+, quatro em T3N0 e um em T1N0. Dois pacientes apresentavam tumores síncronos (casos 1 e 10) e um outro, com PAF típica de manifestação fenotípica ligeira (100 a 200 pólipos), desenvolveu um tumor metácrono no coto rectal, 18 anos após a colectomia total (caso 8).

Na avaliação da catamnese da série, dois doentes faleceram por recidiva tumoral: um quatro anos após colectomia por carcinoma T3N0 e outro, correspondendo ao caso 8, seis anos após o tratamento do tumor metácrono T3N0 do recto (proctectomia reconstrutiva).

Discussão

No presente estudo encontraram-se mutações bialélicas

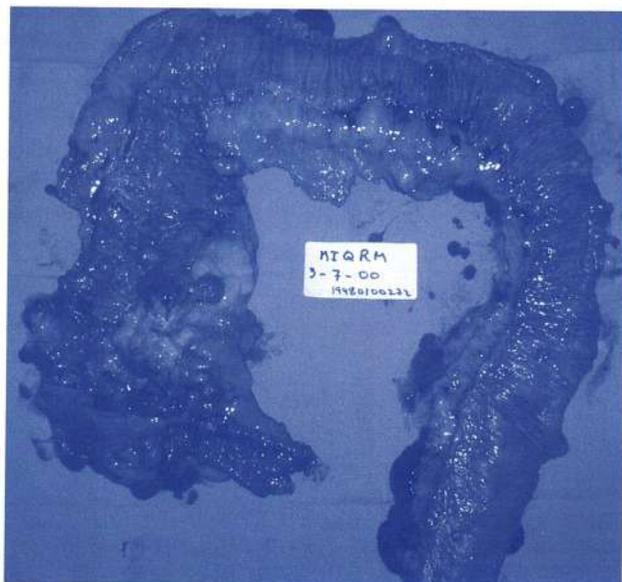


Fig.2 - Peça de colectomia total (caso 9) mostrando um carcinoma T3N+ associado a 80 pólipos com predomínio no cólon proximal, em paciente que se catalogou com quadro de polipose atenuada. Demonstrou-se, posteriormente, ter mutação no gene MYH.

no MYH em 52% (10/19) dos doentes com adenomas colórectais múltiplos ou com PAF clássica sem mutações no gene APC (Quadro 1). No grupo dos 13 pacientes com polipose atenuada, em nove (69%) verificou-se existirem mutações bialélicas no MYH. Esta frequência é superior à encontrada no estudo de Sieber e colaboradores (10), mas semelhante à referida por Venesio e colaboradores (11) que encontraram essa mutação genética em 60% dos doentes com polipose atenuada e com mais de 30 pólipos no cólon. Devido ao reduzido número de casos incluídos na presente série não se poderão retirar ilações definitivas. No entanto, a explicação para a elevada percentagem de casos diagnosticados com mutações MYH, pode atribuir-se aos critérios de inclusão de pacientes com sintomas, associando história familiar e múltiplos pólipos. Na presente série, todos os pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica e apresentavam mais de 20 pólipos; além disso, em oito dos 10 pacientes já existia degenerescência maligna e três associaram tumores síncronos ou metácronos, o que sugere aumentar a probabilidade da presença desta síndrome genética. Os resultados do presente estudo confirmam também que a manifestação fenotípica da polipose associada a mutações no MYH expressa-se mais frequentemente com adenomas múltiplos e polipose atenuada do que como PAF típica, tal como foi demonstrado noutros estudos (8-10).

A maior parte dos autores associa a polipose MYH a doença genética com transmissão autossómica recessiva (6-11). Este facto sugere a vantagem do estudo genético dos

irmãos, que apresentam 25% de probabilidade de serem portadores desta anomalia genética, mesmo que sejam assintomáticos ou estejam na sexta ou sétima década da vida (10). Contudo, no presente estudo, em três das 10 famílias estudadas foi encontrada transmissão vertical com neoplasias colo-rectais associadas. Num caso a explicação deveu-se à associação, na mesma família, de mutações no MYH e no gene reparador dos erros de duplicação do DNA (hMLH1). Outra hipótese radica-se na possibilidade de consanguinidade dos pais que poderiam ser portadores de mutações monoalélicas no MYH; neste caso a doença manifestar-se-á como se tratasse de transmissão dominante. Estas hipóteses, ainda não demonstradas, favorecem a recomendação de que a esposa ou marido de portador de mutação bialélica MYH deverão ser também testados, bem como os filhos, já que poderão, teoricamente, ser igualmente portadores da mutação em 2 a 3 % dos casos (10). De facto, no presente estudo demonstrou-se que 2% dos indivíduos do grupo de controle apresentavam mutações simples no Y165C ou no G382D, as mutações nos alelos do MYH mais frequentemente encontradas no norte da Europa (8,10) e também no Mediterrâneo e nas populações Caucásicas do leste (11,15-17).

Outra explicação para a existência de famílias com transmissão vertical radica-se num recente estudo de base populacional, comparativo com um grupo de controle (18), em que se demonstrou que os familiares de 1ª e 2ª geração dos pacientes portadores de mutações monoalélicas ou bialélicas no MYH, tiveram maior incidência de cancro colo-rectal. Estes dados sugerem que as mutações monoalélicas do MYH podem também conferir um importante risco de cancro colo-rectal, embora de baixa penetração.

Deve ser salientado que oito dos 10 pacientes com mutações no MYH associavam adenocarcinoma e três casos apresentaram tumores síncronos ou metácrónos. Apesar de ser reduzido o número de casos analisados, estes resultados sugerem que os portadores de mutações bialélicas no MYH apresentam um risco elevado de degenerescência maligna, expressando no presente estudo uma penetração de 80%. A manifestação fenotípica de polipose adenomatosa múltipla associou-se com a ocorrência de cancro colo-rectal que, no nosso grupo de pacientes, surgiu com a idade média de 50,6 anos (limites entre 35 e 69 anos), ou seja, cerca de uma década mais tarde do que a idade média habitual em que surge a degenerescência na PAF clássica.

As opções cirúrgicas foram influenciadas por se considerar estarem em causa situações de polipose adenomatosa familiar com manifestação fenotípica ligeira. Assim, foi geralmente efectuada a colectomia total profiláctica nas

situações de polipose múltipla associada a cancro do cólon. A proctocolectomia reconstrutiva foi também realizada em quatro casos, dois por associarem neoplasia rectal e noutros dois por coexistirem mais de 10 pólipos no recto. Os dados do presente estudo sugerem que, nos pacientes portadores de mutações no MYH, o rastreio através de colonoscopia e eventuais polipectomias não asseguram com eficácia a prevenção do cancro colo-rectal. Esses pacientes devem seguir um programa de rastreio após o diagnóstico e advoga-se a colectomia profiláctica quando o número e a dimensão dos pólipos impossibilitam a polipectomia endoscópica completa, porventura uma década mais tarde do que habitualmente se recomenda na polipose clássica.

Em conclusão, os pacientes com polipose múltipla e, particularmente, se associarem degenerescência maligna ou tumor síncrono, devem efectuar o teste genético de despiste das mutações MYH, bem como quando exista um quadro de PAF, típica ou atenuada, em que não se encontrem mutações no gene APC. Recomenda-se, também, que os irmãos dos portadores de mutações bialélicas MYH façam o despiste genético da referida mutação, após prévio consentimento informado. Neste caso, contrariamente ao que se passa com os portadores de mutações no APC, os descendentes directos podem não ter risco particularmente acrescido de cancro colo-rectal, excepto em casos de consanguinidade dos progenitores. Os portadores da mutação MYH devem efectuar colonoscopia total logo após o diagnóstico, que geralmente está associado a situações de polipose múltipla ou de PAF atenuada. Para os indivíduos com mutações bialélicas no MYH, o facto de no presente estudo se ter verificado existir uma frequência elevada de degenerescência maligna, sugere-se que a colonoscopia associada a polipectomia não assegura uma prevenção eficaz e recomenda-se colectomia profiláctica.

Bibliografia

1. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002;45:127-36.
2. Soravia C, Berk T, Medlensky L et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998;62:1290-301.
3. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993;348:709-15
4. Ames BN, Gold LS. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mutat Res* 1991;250:3-16
5. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations

- in colorectal tumors. *Nat Genet*, 2002;30:227-32
6. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol* 2003, 163:827-32.
7. Halford SE, Rowan AJ, Lipton L et al. Germline mutations but not somatic changes at the MYH locus contribute to the pathogenesis of unselected colorectal cancers. *Am J Pathol* 2003 162:1545-8.
8. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11:2961-7.
9. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39-41.
10. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9.
11. Venesio T, Molatore S, Cattaneo F, et al. High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004;126:1681-5.
12. Jones S, Lambert S, Williams GT, et al. Increased frequency of the k-ras G12C mutation in MYH polyposis colorectal adenomas. *Br J Cancer* 2004;90:1591-3.
13. Marra G and Jiricny J, Multiple colorectal adenomas – Is their number up? *Medical J* 2003; 348:845.
14. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, et al. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2766-70.
15. Isidro G, Lorangeira F, Pires A, et al. Germline MUTYH (MYH) mutations in Portuguese individuals with multiple colorectal adenomas. *Human Mutat, Mutations in Brief* #753(2004) Online.
16. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004; 109:680-4.
17. Vandrovcová J, Stekrová J, Kebdrlová V, et al. Molecular analysis of the APC and MYH genes in Czech families affected by FAP or multiple adenomas: 13 novel mutations. *Human Mutat, Mutations in BRIEF* #695 (2004) Online.
18. Croitoru ME, Cleary S P, Nicola ND, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1631-4.

Estado da Arte
State of Art

I. MARTINS¹
S. MORGADOS²
B. NEVES³

1 Assistente Hospitalar de Gastreenterologia
2 Interna do Internato Complementar de
Gastreenterologia
3 Directora da Unidade de Gastreenterologia

Unidade de Gastreenterologia - Hospital de
Pulido Valente

Correspondência:

Irene Martins
Unidade de Gastreenterologia - Hospital
de Pulido Valente
Alameda Linhas de Torres, nº 117
1769-001 Lisboa
Telefone: 217548000
E-mail: irenemarkesmartins@hotmail.com

PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO CARCINOMA COLORRECTAL

Resumo

Só uma pequena percentagem de casos de carcinoma colorrectal (CCR) está associada a factores genéticos. Na maior parte dos casos estes carcinomas são esporádicos e relacionados com factores de risco do meio ambiente. A prevenção torna-se uma medida fundamental, já que o CCR é uma importante causa de morte em todo o mundo e a segunda causa de morte por cancro nos países mais desenvolvidos do mundo ocidental.

Com este artigo os autores pretendem realçar a importância da prevenção primária propriamente dita, a qual está relacionada com diversos factores do estilo de vida que podem influenciar o risco de CCR, tais como hábitos dietéticos, exercício físico, obesidade, hábitos tabágicos e hábitos alcoólicos.

A quimioprevenção é também uma área importante na prevenção do CCR e diz respeito ao uso de compostos químicos que visam prevenir, inibir ou reverter a carcinogénese. Entre as várias classes de agentes quimiopreventivos com interesse para o CCR referem-se, pela sua maior eficácia, os anti-inflamatórios não esteróides e a terapêutica de substituição hormonal, não esquecendo, naturalmente, os suplementos alimentares de folato, cálcio e vitamina D.

Abstract

Only a small fraction of all cases of colorectal carcinoma (CCR) are related to genetic factors. The majority are sporadic and related to personal health style and environmental factors. Prevention is extremely necessary because CCR is an important cause of death all over the world and the second cause of death related to cancer in the developed world.

With this article, the authors want to emphasize the primary prevention related to personal health style that increase or decrease the risk of that carcinoma, i.e., dietary, exercise, body weight, smoking and alcohol intake.

Chemoprevention is also an important area in prevention of CCR, i.e., the use of chemical substances that prevent, inhibit or reverse the carcinogenesis. Among these, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hormonal substitution therapy and food supplements with calcium, folate and vitamin D, must be mentioned because of their high efficacy.

Introdução

O reconhecimento de que o carcinoma colorrectal (CCR) surge devido a uma sequência de alterações nos processos que controlam a replicação e diferenciação celular e nos mecanismos de reparação do ADN foi, sem dúvida alguma, um dos mais importantes avanços na abordagem diagnóstica e terapêutica destes tumores.

Actualmente, muitos dos genes implicados na carcinogénese colorrectal estão já bem caracterizados, continuando contudo a surgir, a todo o momento, novos genes responsáveis. Sabe-se que a disrupção do genoma ocorre através de uma variedade de mecanismos, incluindo mutações, deleções, amplificações e anomalias da metilação do ADN. Só uma pequena percentagem dos casos de CCR estão associados a factores genéticos, sendo a maior parte esporádicos e relacionados com factores de risco do meio ambiente. Recentemente, têm sido feitos inúmeros avanços na identificação de factores que possam aumentar ou diminuir o risco de CCR. Um dos aspectos que mais apoia a importância dos factores ambientais no aparecimento do CCR é o facto de existir uma substancial variação geográfica na incidência destes tumores em grupos que migram de áreas de baixa para áreas de alta incidência. Estas observações levaram a que vários factores etiológicos tivessem sido propostos como potenciais responsáveis pelo aparecimento do CCR.

Epidemiologia

A necessidade de uma prevenção efectiva para o CCR deve-se ao facto deste ser uma importante causa de morte em todo o mundo. A sua incidência é substancialmente elevada na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia e ligeiramente mais baixa na Europa e no Japão. As mais baixas incidências são encontradas na América do Sul, restantes países asiáticos e, principalmente, em África (1). O carcinoma do cólon e o carcinoma do recto são frequentemente considerados como uma entidade única, mas se considerados separadamente verifica-se que a variabilidade geográfica é maior para o carcinoma do cólon do que para o do recto. Excluindo os países africanos, existe uma variação de quatro a cinco vezes relativamente ao carcinoma do recto nas zonas de alta para zonas de baixa incidência, enquanto que essa variação é de dez a quinze vezes para o carcinoma do cólon (1,2).

Nos países mais desenvolvidos do mundo Ocidental, o CCR constitui a segunda causa de morte por cancro. Sem uma acção preventiva, aproximadamente 6% dos indivíduos nos EUA desenvolverão CCR alguma vez na sua vida e, aproximadamente metade dos casos diagnosticados morrerão desta doença (1,2).

Em Portugal estima-se que a incidência de CCR seja de 75% em relação à média dos países da União Europeia. Contudo, verificou-se no nosso país, à semelhança de outros países da Europa, um aumento nítido da taxa de mortalidade por CCR nas últimas décadas.

A maior parte dos casos de CCR provêm de adenomas, estando já bem estabelecido o processo sequencial que leva à passagem de adenoma a carcinoma e existindo uma forte evidência clínica de que os pacientes mantidos livres de adenomas por polipectomia se mantêm também livres de carcinoma. Os adenomas são normalmente assintomáticos e podem não ser detectados durante um longo período de tempo, desencadeando-se o processo de alterações sequenciais no sentido adenoma-carcinoma, sem que surjam queixas que levem a um diagnóstico precoce (3-5).

Prevenção

As estratégias de prevenção são uma esperança, até que uma completa compreensão da biologia do CCR esteja de tal forma avançada que possa ser transposta para a abordagem terapêutica.

Duas importantes medidas preventivas para o CCR são actualmente consideradas:

- a **prevenção primária**, que pretende evitar a formação e progressão neoplásica, englobando, entre outros, factores dietéticos, de estilo de vida e a quimioprevenção;
- o **rastreio**, que permite a detecção precoce e subsequente remoção dos adenomas colorrectais, prevenindo assim a progressão para carcinoma invasivo.

Os programas de rastreio, sejam eles quais forem, envolvem muitos meios humanos e materiais, o que torna inviável a sua aplicação em larga escala, devendo ser pensados em função do risco individual de desenvolvimento da doença. Quanto à prevenção primária propriamente dita, podendo beneficiar um largo segmento da população e não somente aqueles indivíduos que têm risco aumentado, torna-se bastante atractiva.

São vários os factores que têm sido relacionados com o aparecimento do CCR, sendo mais relevantes os que têm a ver com um estilo de vida mais ou menos saudável, dando especial atenção aos factores dietéticos, obesidade, actividade física e hábitos tabágicos ou alcoólicos (6).

Também a quimioprevenção é uma área promissora, tendo como objectivo primordial reverter a carcinogénese, como acontece, por exemplo, em indivíduos com polipos colorrectais (6).

Factores Dietéticos

Os factores dietéticos podem causar aproximadamente

50% dos casos de CCR no mundo ocidental. No entanto, existe grande controvérsia relativamente a nutrientes específicos, tipo de alimentos ou combinação destes, relacionados com o seu desenvolvimento (6,7).

Refere-se, no entanto, que os estudos epidemiológicos nem sempre provam os benefícios da dieta, provavelmente pelo facto de não serem suficientemente longos e de serem aplicados a adultos, nos quais, muitas vezes, o primeiro passo da carcinogénese já está estabelecido. Sabemos que a evolução de adenoma para carcinoma leva várias décadas, acreditando-se portanto que as medidas preventivas devam começar em idades mais jovens.

Vários estudos foram desenhados para testar hipóteses específicas, nomeadamente relativamente à ingestão calórica, ingestão de carne e gordura animal, ingestão de frutas, vegetais ou fibras e ingestão de diferentes micronutrientes.

Ingestão Calórica

As diferenças de ingestão calórica entre indivíduos dentro de um mesmo grupo populacional são largamente influenciadas pelos níveis de actividade física, pela capacidade metabólica e pelo peso corporal. Se um indivíduo ganha ou perde peso, tal facto é determinado pelo balanço entre a energia ingerida e a energia consumida. Resultados baseados no total de calorias ingeridas podem ter uma interpretação decepcionante, porque a energia ingerida pode somente actuar para suprir algumas necessidades, tais como as relacionadas com a actividade física, sabendo nós que esta, por seu lado, influencia o risco de CCR.

A maior parte dos estudos caso-controlo publicados mostraram uma associação positiva entre o total de calorias ingeridas e o risco de CCR (8-11). Salienta-se ainda que a ingestão calórica total parece estar associada a um elevado risco de CCR, independentemente da fonte de energia serem gorduras, proteínas ou hidratos de carbono, sendo pois a energia total ingerida mais importante do que as fontes específicas de energia (11,12).

No entanto e, em contraste, alguns estudos de *cohort* não mostraram relação entre a energia ingerida e o risco de CCR, ou mostraram mesmo uma discreta relação inversa. A razão para esta discrepância entre os achados dos estudos *cohort* e caso-controlo é pouco clara e poderá ter a ver com *biases* como sejam, por exemplo, a sobrevivência dos indivíduos nos estudos caso-controlo, ou com uma selecção prévia da população que participou nos estudos. Independentemente das causas e, numa perspectiva de saúde pública, provavelmente poderá ser mais útil avaliar a importância da ingestão calórica para a actividade física e para o peso corporal, factores estes também relacionados com o CCR, do que avaliar a ingestão calórica isoladamente.

Ingestão de Carne e Gordura Animal

Os resultados da análise da maior parte dos estudos epidemiológicos suportam a hipótese de existir uma associação positiva entre a ingestão de carne ou gordura animal com o CCR (8,11,13-20). Salientam-se, no entanto, algumas excepções, mostrando recentemente alguns estudos prospectivos de *cohort* dados inconsistentes relativamente a esse aspecto (21-25).

O motivo pelo qual a carne está associada a um risco aumentado de CCR mantém-se pouco claro, mas poderá dever-se ao facto da carne ser uma fonte de gordura, proteínas, carcinogéneos ou ferro, podendo este último actuar ainda nos fenómenos de oxidação.

Os resultados de alguns estudos sugerem ainda que o risco de CCR pode estar aumentado entre os consumidores de carne muito cozinhada (17,20). Quando a carne é grelhada, frita ou assada a altas temperaturas por períodos longos de tempo, formam-se aminas aromáticas mutagénicas heterocíclicas. Nas últimas décadas, mais de 20 aminas aromáticas heterocíclicas foram isoladas da carne cozinhada (26,27). Investigações futuras poderão demonstrar como os níveis de aminas consumidas numa dieta típica são carcinogéneos em humanos.

Ingestão de Frutas, Vegetais e Fibras

Desde muito cedo que os estudos epidemiológicos vêm mostrando que um alto consumo de vegetais e fruta está associado a uma diminuição do CCR. O potencial mecanismo do efeito protector da fruta e vegetais inclui a inibição da formação de nitrosamina, a formação de substrato para agentes antineoplásicos, a diluição e ligação de carcinogéneos e o efeito antioxidante.

Este facto, no entanto, tem vindo a ser posto em causa ultimamente, já que estudos em larga escala têm falhado em mostrar esta evidência (8,13,22,28,29). Salientam-se os resultados do *Nurse's Health Study* e do *Health Professionals Follow-up Study*, ambos estudos prospectivos em larga escala, que não mostraram uma associação, nem do consumo de fruta, nem de vegetais, com o CCR (30). Também o *Polyp Prevention Trial Study* não conseguiu estabelecer uma relação entre uma dieta rica em fibras e vegetais e com restrição de gorduras e a prevenção da recorrência de adenomas colorrectais (31).

Não só as frutas e vegetais, mas alimentos ricos em fibra em geral têm sido associados, de forma inversa, ao risco de CCR (19). As fibras são carboidratos complexos que fazem parte dos alimentos. Existem vários tipos de fibras mas, com vista ao seu papel na carcinogénese, as fibras podem ser classificadas em dois grupos: as fibras solúveis e as fibras insolúveis. As primeiras, presentes sobretudo

nas frutas e nos vegetais, têm um efeito apreciável na modificação do metabolismo dos carcinogéneos da mucosa cólica. Quanto às as fibras insolúveis, presentes sobretudo no farelo, não são significativamente metabolizadas pela flora intestinal, levando a um aumento do volume fecal, à diluição dos carcinogéneos fecais e ao aumento do tempo de trânsito cólico, diminuindo assim o contacto destes com a mucosa cólica.

A fibra pode ainda ser fermentada em ácidos gordos de cadeia curta que têm, por sua vez, efeito anticarcinogénico no cólon e podem alterar também o pH fecal, influenciando a microflora cólica. O butirato, um ácido gordo de cadeia curta formado como consequência do processo de fermentação cólica, actua no epitélio intestinal estimulando a sua proliferação. No entanto, relativamente às células neoplásicas, essa acção inverte-se, tornando-se num efeito antiproliferativo, tendo assim um importante papel protector na carcinogénese cólica.

O farelo de trigo parece ser a fibra mais protectora. Em 1992 um largo estudo prospectivo (*Cancer Prevention Study II*), envolvendo mais de um milhão de indivíduos, mostrou 30% de redução da mortalidade por CCR em indivíduos que consumiam grandes quantidades de fibra em comparação com os que consumiam menos (32). Recentemente, foi também mostrado que esse efeito protector parece ser maior no homem do que na mulher e, sobretudo, para tumores do cólon esquerdo (33).

No entanto, estudos prospectivos mais recentes e em larga escala (23-30) falham em demonstrar a eficácia do efeito protector da fibra para o CCR ou adenomas do cólon e recto, levando a alguma confusão. A inconsistência entre os diferentes estudos pode ficar a dever-se ao facto da fibra dietética não ser uma entidade específica, mas um complexo de substâncias que podem afectar a mucosa cólica de diferentes maneiras. De qualquer forma, e de um modo geral, os estudos epidemiológicos sugerem que, embora uma dieta rica em fibras possa não alterar o curso de um carcinoma já estabelecido, o efeito protector parece existir antes do processo da carcinogénese se iniciar (33).

Micronutrientes

Cálcio e Vitamina D

A maior parte dos estudos epidemiológicos efectuados têm demonstrado um efeito protector da ingestão aumentada de cálcio relativamente ao CCR. Para explicar a redução do risco de CCR associado ao cálcio, põe-se como hipótese o facto do cálcio se poder ligar aos ácidos biliares e ácidos gordos de forma a originar misturas insolúveis no lúmen do cólon, reduzindo os estímulos proliferativos destes componentes na mucosa cólica (34-37). Por outro lado,

o cálcio pode também influenciar directamente a actividade proliferativa da mucosa cólica, tal como o demonstram os estudos efectuados com suplementos de cálcio em doentes com história de adenomas colorrectais (38, 39).

No entanto, num estudo prospectivo publicado (34), no qual três questionários dietéticos foram recolhidos prospectivamente durante 6 anos, os resultados não apoiaram uma associação inversa entre a ingestão de cálcio e o risco de CCR num período de 6 anos (1986-1992) (40). Contudo, está em curso um estudo levado a cabo pela *Women's Health Initiative*, que engloba mais de 45000 mulheres em idade pós-menopausa, a receberem suplementos de cálcio, vitamina D ou placebo, durante 9 anos. Considerando o tamanho e a duração do estudo, esperamos que ele nos traga melhores evidências do efeito protector do cálcio.

Três de cinco importantes estudos prospectivos (40-42) mostraram também uma associação inversa entre uma dieta rica em vitamina D e o CCR. Num importante estudo efectuado (*Nurse's Health Study*), uma forte associação inversa entre CCR e ingestão de cálcio e vitamina D foi demonstrada, sendo no entanto essa associação maior para a vitamina D (40).

Selénio

Vários estudos epidemiológicos mostram a associação de baixos níveis de selénio com um risco aumentado de carcinoma em vários órgãos, particularmente do aparelho gastrointestinal (43).

O selénio inibe a carcinogénese, tendo um importante papel na função da glutatião peroxidase, uma enzima responsável pela prevenção da lesão oxidativa. Numa dose alta, no entanto, o selénio é tóxico, sobretudo para o fígado. Embora estejam em curso estudos que utilizam compostos químicos de selénio, até ao momento a literatura ainda não recomenda suplementos de selénio como preventivo.

Folato e Metionina

O ácido fólico é um importante ingrediente encontrado nos alimentos (fruta fresca e vegetais verdes) e vários estudos têm demonstrado um alto risco de CCR entre indivíduos com baixa ingestão de folatos (44,45). A ingestão de folatos tem ainda sido consistentemente associada com um baixo risco de adenomas (46-50).

Resultados recentes indicam que um consumo aumentado de suplementos de ácido fólico por um período de 15 anos ou mais diminuiu o risco de CCR de 75% (49). Salienta-se um importante estudo levado a cabo recen-

temente, em que se verificou que a ingestão total de folatos (dieta + suplemento) está relacionada de forma inversa com a frequência de aparecimento da mutação K-ras nos polipos adenomatosos (51).

O mecanismo pelo qual os folatos podem reduzir a carcinogénese são pouco claros. Sabe-se, no entanto, que diferentes formas endógenas de folato são essenciais para a metilação e síntese do ADN. Quando os níveis dessas formas endógenas são baixos, podem ocorrer alterações durante a síntese de ADN, tais como mutações espontâneas, sensibilidade aumentada a agentes nocivos ao ADN, erros de replicação, entre outros (52).

Para além do folato, um outro factor dietético que pode também afectar a metilação do ADN é a metionina. Tem sido demonstrada uma associação inversa entre fontes de metionina (peixe e aves) e CCR (23-25,28,47,53-55).

Álcool

Uma associação entre a ingestão de álcool e o risco de CCR foi observada em muitos estudos de *cohort* e estudos caso-controle. Para além disso, o álcool tem sido consistentemente relacionado com um alto risco de formação de adenomas (47).

O mecanismo de acção do álcool para o aumento do risco de CCR é desconhecido. Uma possibilidade é a conhecida propriedade como antagonista do metabolismo do folato e metionina. O produto de degradação do álcool, o acetaldeído, pode inactivar a metiltetrahydrofolato, a forma de folato necessária para a síntese de metionina. Tal facto levou a que fosse postulado que uma combinação específica da dieta poderia ser particularmente nociva; assim, num estudo *cohort*, a combinação de álcool, folatos e metionina individualmente foram moderadamente associados a alto risco de CCR, mas a combinação de uma dieta com alto nível de álcool e baixos níveis de metionina e folatos associou-se a um aumento acentuado do risco do cancro do cólon, sobretudo do cólon distal (56). Isto sugere que o risco do álcool pode depender de outros factores dietéticos, particularmente os relacionados com o metabolismo do grupo metil.

Tabaco

Embora o tabaco não tenha sido claramente implicado como uma causa da malignidade colorrectal, um alto risco de polipos adenomatosos foi consistentemente observado entre fumadores em numerosos estudos (57). A grande maioria de estudos publicados mostraram também uma associação positiva entre o tabaco e o CCR (58-62).

Todas as evidências, no entanto, suportam a hipótese de que o tabaco é um iniciador da carcinogénese, necessi-

tando de um longo período de indução, possivelmente superior a quatro décadas (62).

Obesidade e Actividade Física

A evidência do efeito nocivo da obesidade baseado no índice de massa corporal para o risco do CCR advém de estudos epidemiológicos prospectivos (25,59,63-65) e retrospectivos (14-16,66). Essa evidência parece ser maior para o homem do que para a mulher.

Estudos em relação à distribuição corporal da gordura e o CCR são muito limitados. A salientar dois estudos englobando só mulheres que reportaram uma sugestiva, mas não estatisticamente significativa associação, entre a deposição central da adiposidade e o risco de CCR (65,66).

Estudos prospectivos (67,68) e retrospectivos (69-71) mais recentes apoiam também uma associação inversa entre actividade física e risco de carcinoma, mas esta associação diz respeito só ao carcinoma do cólon e não do recto.

Quando a actividade física e o índice de massa corporal são avaliados conjuntamente, o maior risco de carcinoma do cólon aparece quando se associam a inactividade física a altos índices de massa corporal (11).

Independentemente da grande variabilidade nos estudos efectuados relativamente à quantificação dos níveis de actividade física, a verdade é que resultados consistentes surgem uma relação inversa entre os níveis de actividade física e o CCR. Embora a inactividade física esteja frequentemente associada a outros factores de estilo de vida que são, também eles, factores de risco para o CCR (i.e., obesidade, dieta, hábitos tabágicos, etc), a associação inversa parece ser independente destes factores. Vários mecanismos biológicos foram propostos para esta associação inversa, mas um deles tem ganho mais sustentação: parece que o excesso de inactividade está inversamente relacionado e de forma significativa com a concentração de prostaglandinas E2 na mucosa cólica, sugerindo ser este um potencial mecanismo (72).

Quimioprevenção

A quimioprevenção é uma área promissora na prevenção do CCR. Diz respeito ao uso de compostos químicos com vista a prevenir, inibir ou reverter a carcinogénese. Pode ser aplicada de forma a intervir em várias etapas da carcinogénese, quer no início do processo, quer antes da primeira aberração genética relevante, quer através das alterações cumulativas moleculares, celulares e histopatológicas, ou ainda na etapa mais avançada da invasão da membrana basal pelas células neoplásicas, aspecto que caracteriza o carcinoma invasivo.

Existem várias classes de agentes quimiopreventivos que

mostram particular interesse para o CCR, referindo-se, pela sua maior eficácia, os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e a terapêutica de substituição hormonal, não esquecendo naturalmente os suplementos de folato, cálcio e vitamina D, como já referido. A quimioprevenção seria extremamente atractiva para uso mais generalizado se o agente fosse virtualmente livre de efeitos secundários detectáveis. Dado o facto dos mais importantes agentes referidos terem toxicidade conhecida, o seu uso deverá provavelmente ser confinado a populações seleccionadas.

AINES (Aspirina, Sulindac e Celecoxib)

Todos os estudos relativos à utilização de AINES na prevenção do CCR sugerem três aspectos *major*: a maior parte dos vários AINES têm efeito protector; no uso de agentes quimiopreventivos, a duração de utilização parece ser mais importante do que a dosagem; o efeito quimio-protector é maior para o cólon direito.

A evidências a favor do efeito protector dos AINES para o CCR resultam de estudos epidemiológicos em animais e de intervenção em indivíduos com polipose adenomatosa familiar (73-76). Adicionalmente, pacientes com artrite reumatóide, que geralmente usam AINES em altas doses, têm baixa incidência de mortalidade por neoplasia maligna (73).

A acção da maioria dos AINES envolve a inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Existem pelo menos duas formas de COX: a primeira e a mais abundante, a COX-1, está expressa na mucosa gastrointestinal normal e protege a mucosa; a segunda, a COX-2, só se encontra habitualmente nos locais inflamatórios ou neoplásicos. Pelo seu efeito inibitório da COX-1, os AINES levam à redução da síntese das prostaglandinas e outros eicosanóides, o que implica a toxicidade conhecida dos AINES não selectivos. Doses *standard* de AINES como as usadas na artrite reumatóide, estão associadas a uma incidência aumentada de doença erosiva da mucosa do aparelho gastrointestinal e, ocasionalmente, ulceração. Estes efeitos secundários são suficientemente graves para não se aceitar o uso de alguns AINES como preventivo em geral. No entanto, o seu uso parece ser aceite como preventivo em indivíduos de alto risco de CCR.

De um total de 32 estudos revistos, 30 mostraram um efeito protector dos AINES relativamente não só aos polipos adenomatosos, como também ao CCR invasivo (78). De salientar um largo estudo de *cohort* (*Nurse's Health Study*) que mostrou uma redução estatisticamente significativa do CCR de 20%, após o uso regular de aspirina, independentemente de outros factores de risco conhecidos, incluindo a dieta (39).

Salienta-se ainda, pela sua magnitude, um estudo em que indivíduos submetidos à remoção de um ou mais adenomas foram randomizados para a intervenção com AINES ou com placebo (6). Os participantes foram seguidos por 3 anos aproximadamente, altura em que foram submetidos a nova colonoscopia para a detecção de adenomas adicionais. Os resultados demonstraram uma substancial redução do número e tamanho dos polipos detectados nos indivíduos sob AINES.

O sulindac, causa também a regressão de polipos adenomatosos em pacientes com polipose adenomatosa familiar, possivelmente pela depressão da proliferação ou pela alteração da concentração de sais biliares. Esta descoberta foi depois confirmada em estudos controlados e não controlados e mais uma vez a duração de tratamento foi importante (43,76).

Em contraste com os estudos avaliando a regressão de adenomas já estabelecidos, outros estudos sugerem que os AINES podem não ser eficazes na prevenção do desenvolvimento inicial de adenomas, parecendo assim que o sulindac não terá nenhum efeito durante os estádios iniciais de adenoma. Poderá ainda ser possível que a dose utilizada nestes estudos seja inadequada para a prevenção dos estádios iniciais, embora na progressão a dose não seja importante (75,76).

Embora o sulindac possa actuar inibindo a ciclooxigenase e, conseqüentemente, reduzindo as prostaglandinas, a verdade é que o metabolito do sulindac, a sulindac sulfona, mostrou inibir o crescimento celular *in vitro* e a formação *in vivo*, sem inibir nem a COX-1, nem a COX-2. Assim, a sulindac sulfona, parece ser tão poderoso na depressão da formação tumoral como o sulindac, com menos efeitos secundários (74).

Os efeitos nocivos referidos associados ao uso de AINES não selectivos não existem com os inibidores selectivos, sendo o seu uso presentemente muito promissor.

O celecoxib, um inibidor selectivo da COX-2, foi avaliado em 77 pacientes com polipose adenomatosa familiar, que foram randomizados para a toma do fármaco ou placebo, por 6 meses (79). Houve uma redução significativa do número de polipos colorectais no grupo que recebeu maior dose do fármaco o que levou a *Food and Drug Administration* a aprovar o celecoxib como terapêutica adjuvante na vigilância endoscópica e cirurgia em doentes com polipose adenomatosa familiar. Como a resposta com baixa dose foi semelhante aos resultados com placebo, concluiu-se que estes agentes tem uma importante relação dose-resposta (80).

Os inibidores da COX-2 podem tornar-se, assim, os agentes quimiopreventivos de preferência, dados os seus efeitos favoráveis associados à sua segurança. No entanto, resultados mais recentes referem preocupações relativamente

ao risco cardiovascular e potencial protrombótico associado, continuando pois, sob forte investigação, a utilização dos inibidores selectivos(80).

Terapêutica de Substituição Hormonal

A utilização desta terapêutica em mulheres em período pós menopausa tem sido associada a uma diminuição do risco de CCR na maioria dos estudos. Esta relação desaparece cinco anos após a terapêutica hormonal ter sido interrompida. (59,64,82-83)

No *Nurse's Health Study* demonstrou-se uma diminuição do risco de CCR de aproximadamente 30%, em mulheres sujeitas a terapêutica de substituição hormonal relativamente às mulheres não sujeitas a esse uso. Este estudo foi um dos maiores estudos prospectivos a demonstrar essa associação (81-83).

Conclusão

O CCR é uma importante causa de morte em todo o mundo, particularmente no mundo ocidental. A baixa taxa de sobrevivência leva a que cada vez mais se ponha ênfase na prevenção, seja ela o rastreio ou a prevenção primária. Esta última abordagem só se torna possível dado o facto de existir uma boa compreensão do processo sequencial da carcinogénese para o CCR, o que permitiu identificar vários factores de risco do meio ambiente para estes tumores, implicando naturalmente uma possibilidade de intervenção em termos de prevenção primária a largos segmentos da população.

Existe actualmente uma substancial evidência de que uma dieta hipercalórica, rica em gorduras saturadas e pobre em fibra, bem como baixos níveis de actividade física, estão relacionados com um maior risco de desenvolvimento de CCR. Pelo contrário, dietas ricas em certos nutrientes tais como vitaminas antioxidantes e cálcio, podem ser protectoras relativamente ao risco de desenvolvimento de CCR. Provavelmente, o nosso tipo de alimentação tradicional, a que habitualmente chamamos dieta mediterrânica (rica em azeite, alho, legumes, lacticínios e peixe) terá efeitos protectores relativamente a estes tumores.

De igual modo, a utilização a longo prazo de AINES é um aspecto a não esquecer para a prevenção do CCR, pois tem demonstrado diminuir a taxa de mortalidade. Estudos mais recentes têm colocado ênfase em novos agentes como os inibidores específicos da COX 2, que se podem tornar assim os agentes quimiopreventivos de preferência, dado os seus efeitos favoráveis associados à menor incidência de efeitos nocivos comparativamente com

outros AINES. No entanto, não sendo totalmente desprovidos de efeitos secundários, nomeadamente a nível cardiovascular, a sua utilização necessita de maior investigação. Nenhuma recomendação particular em relação ao uso de AINES na prevenção do CCR está, pois, actualmente estabelecida, o mesmo acontecendo em relação à utilização de cálcio, ácido fólico, vitamina D ou outros suplementos, nomeadamente entre os indivíduos com risco aumentado, seja por antecedentes pessoais de adenomas de risco, seja por antecedentes familiares de risco.

Bibliografia

1. Landis B, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31.
2. Byers T, Levin B, Rothenberger JD, et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:154-67.
3. Boutron MC, Faivre J, Quiport V, et al. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case-control study. *Gut* 1995;37:830-4.
4. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-62.
5. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-112.
6. Martinez MH, Giovannucci E, Alberts DS. Prevention of Colorectal Cancer: Epidemiologic Evidence and Chemoprevention. In Ted S. Gansler, Glenn D. Steele Jr, Theodore L. Phillips, Bruce A. Chabner, eds. *Cancer of the Lower Gastrointestinal Tract*. Hamilton, London. B.C. Decker Inc.; 2001. pp 7-32.
7. Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18:97-111.
8. Jain M, Cook GM, Davis FG, et al. A case-control study of diet and colo-rectal cancer. *Int J Cancer* 1980;26:757-68.
9. Bristol JB, Emmett PM, Heaton KW, Williamson RC. Sugar, fat, and the risk of colorectal cancer. *BMJ* 1985;291:1467-70.
10. Potter JD, McMichael AJ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:557-69.
11. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer – beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
12. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer; evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:215-28.
13. Lyon JL, Mahoney AW, West DW, et al. Energy intake: its relationship to colon cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:853-61.
14. Graham S, Marshall J, Haughey B, et al. Dietary epidemiology of cancer of the colon in western New York. *Am J Epidemiol* 1988;128:490-503.
15. West DW, Slattery ML, Robison LM, et al. Dietary intake and

- colon cancer: sex- and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiol* 1989;130:883-94.
16. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:915-26.
 17. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK, et al. Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1991;49:520-5.
 18. Miller AB, Howe GR, Jain M, et al. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1983;32:155-61.
 19. Benito E, Obrador A, Stiggelbout A, et al. A population based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. *Int J Cancer* 1990;45:69-76.
 20. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al. Colorectal cancer and diet in an Asian population – a case-control study among Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1989;43:1007-16.
 21. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993;138:225-36.
 22. Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987;10:181-96.
 23. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-97.
 24. Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, et al. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994;54:718-23.
 25. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Res* 1994;5:38-52.
 26. Sugimura T, Sato S. Mutagens-carcinogens in foods. *Cancer Res* 1983;43:2415S-21S.
 27. Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H, Sugimura T. Food-derived mutagens and carcinogens. *Cancer Res* 1992;52:2092S-8S.
 28. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-72.
 29. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-76.
 30. Flood A, Velie EM, Chatterjee N, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr* 2002;75:936-43.
 31. Schatzkin A, Lanza E, Corle D et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000;342:1149-55.
 32. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, et al. Risk factors for fatal colon cancer in large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1491-500.
 33. AGA Technical Review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000;118:1235-57.
 34. Martinez ME, Willett WC, Calcium, vitamin D and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:163-8.
 35. Buset M, Lipkin M, Winawar SJ, et al. Inhibition of human colonic epithelial cell proliferation in vivo and in vitro by calcium. *Cancer Research* 1986;46:5426-30.
 36. McSherry CK, Cohen BI, Bokkenheuser VD, et al. Effect of calcium and bile acid feeding on colon tumors in the rat. *Cancer Research* 1989;49:6039-43.
 37. Lipkin M, Newmark H, Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1281-4.
 38. Holt PR, Atillasoy EO, Gilman J, et al. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy products. *Journal of the American Medical Association* 1988;280:1074-79.
 39. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.
 40. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1375-82.
 41. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer in older women. *Am J Epidemiol* 1993;137:1302-17.
 42. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, et al. Calcium, vitamin D and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:907-17.
 43. Nachum Vaisman, Nadir Arber. The role of nutrition and chemoprevention in colorectal cancer: from observations to expectations. In G.N.J. Tytgat & E. Van Cutsem, eds. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology – Cancer of the Colon and Rectum*. London: Baillière Tindall; 2002. vol 16:2, pp 201-217.
 44. Cravo ML, Mason JB, Dayal Y, et al. Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Res* 1992;52:5002-6.
 45. White E, Shannon JS, Patterson RE, Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:769-74.
 46. Bird CL, Swendseid ME, Witte JS, et al. Red cell and plasma folate, folate consumption and the risk of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:709-14.
 47. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:875-84.
 48. Glynn SA, Albanes D. Folate and cancer: a review of the literature. *Nutrition and Cancer* 1994;22:101-19.
 49. Prasad KN, Cole W, Hovland P. Cancer prevention studies: past, present and future directions. *Nutrition* 1998;14:197-210.
 50. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:57-62.

51. Martinez ME, Maltzman T, Marshall JR, et al. Risk factors for Ki-ras protooncogene mutation in sporadic colorectal adenomas. *Cancer Res* 1999; 59:5181-5.
52. Fenech M, Rinaldi J. The relationship between micronuclei in human lymphocytes and plasma levels of vitamin C, vitamin E, vitamin B12 and folic acid. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1405-11.
53. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:91-8.
54. Neugut AI, Garbowski GC, Lee WC, et al. Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps: a case-control study. *Am Intern Med* 1993; 118:91-5.
55. Sandler RS, Lyles CM, Peipins LA, et al. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol and fiber. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:884-91.
56. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:265-73.
57. Giovannucci E, Martinez ME, Tobacco, colorectal cancer and adenomas: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1717-30.
58. Slattery ML, West DW, Robison LM, et al. Tobacco, alcohol, coffee and caffeine as risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Epidemiology* 1990; 1: 141-5.
59. Wu AH, Paganini-Hill A, Ross RK, et al. Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 1987; 55:687-94.
60. Slattery ML, Potter JD, Friedman GD, et al. Tobacco use and colon cancer. *Int J Cancer* 1997; 70:259-64.
61. Knekt P, Hakama M, Järvinen R, et al. Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 136-9.
62. Yamada K, Araki S, Tamura M, et al. Case-control study of colorectal carcinoma in situ and cancer in relation to cigarette smoking and alcohol use (Japan). *Cancer Causes Control* 1997; 8:780-5.
63. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122:327-34.
64. Chute CG, Willett WC, Colditz GA, et al. A prospective study of reproductive history and exogenous estrogens on the risk of colorectal cancer in women. *Epidemiology* 1991; 2:201-7.
65. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:948-55.
66. Dietz AT, Newcomb PA, Marcus PM, Strer BE. The association of body size and large bowel cancer risk in Wisconsin (United States) women. *Cancer Causes Control* 1995; 6:30-6.
67. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Albanes D, et al. Physical activity and risk of large bowel cancer in the Framingham Study. *Cancer Res* 1990; 50:3610-3.
68. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, et al. A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:522-9.
69. Markowitz S, Morabia A, Garibaldi K, et al. Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; 21:1057-62.
70. Arbmán G, Axelson O, Fredriksson M, et al. Do occupational factors influence the risk of colon and rectal cancer in different ways? *Cancer* 1993; 72:2543-9.
71. White E, Jacobs EJ, Daling JR. Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:42-50.
72. Colditz G, Cannuscio C, Frazier A. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; 8:649-67.
73. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-6.
74. Moorghen M, Ince P, Finney KJ, et al. A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *J Pathol* 1998; 156:341-7.
75. Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-6.
76. Giardello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac: more questions than answers. *Gastroenterology* 2002; 123: 379-87.
77. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:307-11.
78. Chau I, Cunningham D. Cyclooxygenase inhibition in cancer - A blind alley or a new therapeutic reality? *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1085-7.
79. Paganini-Hill A, Chao A, Ross R, Henderson B. Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *BMJ* 1989; 299:1247-50.
80. Ricciardiello L, Roda E, Bazzoli F. Chemoprevention in colorectal neoplasias: what is practical and feasible? *Dig Dis* 2002; 20(1):70-2.
81. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun Mj, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 5:303-9.
82. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705-12.
83. Troisi R, Schairer C, Chow W-H, et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8:130-8.



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA

Caso Clínico
Clinical Case

SOFIA SANTOS ¹
EDUARDO PIRES ²
AIRES FIGUEIREDO ²
SALETE SILVA³
JOÃO RAMOS DE DEUS ⁴

1 Interna do Complementar de
Gastroenterologia do Hospital Fernando
Fonseca

2 Assistentes Hospitalares de
Gastroenterologia do Hospital Fernando
Fonseca

3 Directora do Serviço de Anatomia
Patológica do Hospital Fernando Fonseca

Correspondência:

Dra. Sofia Santos
Serviço de Gastroenterologia
Hospital Fernando Fonseca
Amadora

ÚLCERAS DO CÓLON POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES - CASO CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA

Resumo

O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) tem sido associado a efeitos adversos gastrointestinais, não apenas ao nível do tracto gastrointestinal superior, mas também ao nível do jejuno, íleon e cólon, com importante morbidade e mesmo mortalidade.

Descrevemos o caso de um doente que desenvolveu um quadro de diarreia sanguinolenta, 48 horas após o início de ibuprofeno. A observação endoscópica revelou a existência de múltiplas úlceras no cólon direito. A avaliação histológica foi sobreponível à descrita nas lesões farmacológicas, tendo-se verificado completa remissão clínica e endoscópica após interrupção do fármaco. É apresentada uma breve revisão da literatura sobre as lesões ao nível do intestino menos conhecidas, resultantes do efeito adverso dos AINE

Abstract

There have been recent reports implicating non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in mucosal injury, not only in the upper gastrointestinal tract, but also in the small and large intestine, with important morbidity and even mortality.

We report a further case of a patient who presented with acute bloody diarrhea 48 hours after administration of NSAID (ibuprofen); colonoscopy showed several ulcers in the right colon and histologic evaluation was suggestive of NSAID toxicity. Rapid clinical and endoscopic improvement occurred, after ibuprofen withdrawal. The literature concerning NSAID more distal and less known mucosal injuries is reviewed.

Introdução

Os AINE são fármacos largamente utilizados, não só pelas suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e anti-piréticas, mas também pelo facto de serem de venda livre, o que possibilita o seu uso generalizado e por vezes não vigiado.

As complicações da terapêutica com AINE no aparelho gastro-intestinal superior, são amplamente conhecidas desde 1970, o mesmo não se verificando com efeitos adversos com localização mais distal, nomeadamente no intestino delgado e no cólon.

Recentemente tem sido descrita a associação entre estas substâncias e lesões localizadas no jejuno, no íleon e no cólon (1-4), podendo manifestar-se por diarreia, anemia, alteração do trânsito intestinal e perfuração, acarretando ocasionalmente mortalidade (1-5).

A interrupção da toma de AINE resulta em rápida melhoria, sem necessidade na maioria dos casos, de terapêutica adicional (1,2).

Apesar dos dados epidemiológicos existentes apontarem para uma morbidade significativa e até mesmo mortalidade, a maioria da informação existente relativa a estes efeitos adversos provem da descrição de casos isolados, o que dificulta a percepção dos mecanismos fisiopatológicos e real impacto clínico destas lesões.

Caso Clínico

Homem de 78 anos, reformado (jardineiro), internado em Março de 2005 no Serviço de Cirurgia por isquémia e sinais inflamatórios do pé esquerdo, com exposição óssea do 1º metatarso. Nos antecedentes pessoais havia a referir Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial não controladas, Dislipidémia e Hiperplasia Benigna da Próstata. Encontrava-se medicado com Dintrato de Isossorbido, Glibenclamida, Pentoxifilina, Diclofenac, Gabapentina,

sanguinolenta (>8 dejectões/dia), sem evidência de dor abdominal ou febre. Laboratorialmente verificou-se anemia, com descida do valor de Hemoglobina de 9,4 para 7,6 gr/dl, necessitando de suporte transfusional (total de 4 U de concentrado eritrocitário), leucocitose e elevação de PCR (13300/mm³ e 19,3mg/dl, respectivamente), salientando-se parâmetros de coagulação e contagem plaquetária normais.

A videocolonoscopia total realizada 5 dias após o início do quadro, revelou existência de múltiplas úlceras, de bordos regulares, fundo nacarado, pouco profundas, com diâmetros entre 0,5 e 1,5 cm, sobre um fundo de mucosa circundante normal, localizadas ao nível da válvula ileocecal, cego e ascendente, com halo de hiperémia e mucosa restante de aspecto normal (Figuras 1 e 2). A avaliação histológica evidenciou presença de tecido de granulação com células gigantes, correspondendo a fundo de úlcera; no bordo observaram-se áreas com alguma irregularidade das criptas e áreas de aspecto normal (Figura 3). Após suspensão do ibuprofeno, verificou-se completa resolução do quadro, com melhoria clínica e laboratorial. Foi efectuada amputação pelo terço inferior da coxa esquerda, com pós-operatório sem intercorrências. Aos 6 meses o doente não referia queixas do foro gastrointestinal; foi repetida videocolonoscopia, que não revelou quaisquer alterações.



Fig.1

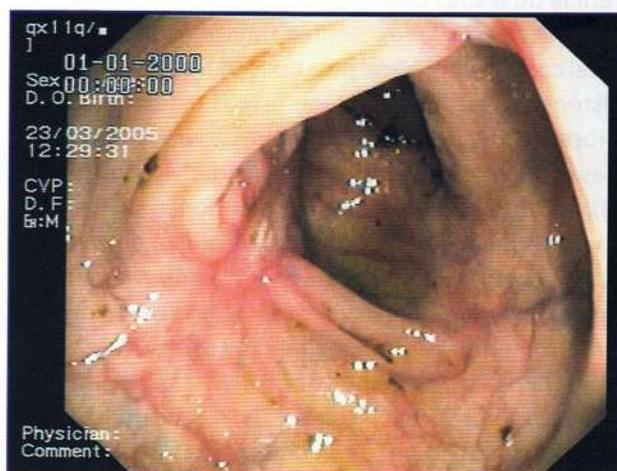


Fig.2

Cloridrato de Tamsulosina e Cloridrato de Tramadol. Dos antecedentes familiares referia filha de 51 anos com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

Por queixas álgicas relacionadas com a lesão do membro inferior, foi medicado com Ibuprofeno 400mg bid, para além de Tramadol retard, Paracetamol, Fraxiparina em dose profilática, Pentoxifilina e Antibiótico (Piperacilina+Tazobactam).

Cerca de 48 horas depois inicia quadro súbito de diarreia

Discussão

O uso crescente e generalizado de AINE, a par dos seus inquestionáveis efeitos benéficos, acarreta efeitos adversos, alguns de reconhecimento mais recente, cuja frequência e gravidade podem ser significativos.

O pressuposto de que as lesões da mucosa são devidas em parte, a um efeito tóxico local dos AINE, levou ao desenvolvimento de formulações de libertação prolongada,

com o objectivo de diminuir a toxicidade proximal e a concentração pico, visando aumentar a "compliance" do doente (2). No entanto, a existência destas novas formulações, para além de não ter resolvido o problema da toxicidade, pode tê-lo estendido a áreas mais distais, menos acessíveis a vigilância (1,2). Este tipo de lesões, embora mais frequente com estas formulações mais recentes, foi também descrito com os AINE convencionais (2). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela ocor-

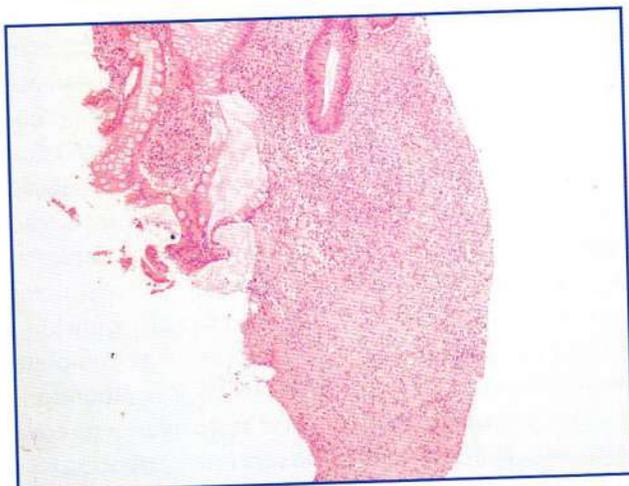


Fig. 3

rência de lesões mais distais permanecem obscuros, embora os estudos existentes apontem para um efeito local como responsável pela toxicidade e não um efeito sistémico, contrariamente às lesões proximais (2). Foi proposto que as lesões dos enterócitos resultem de um desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial (3), resultando em depleção dos depósitos de ATP, aumento da permeabilidade da mucosa e efluxo de cálcio; os enterócitos lesados não convertem o ácido araquidónico em prostaglandinas dada a inibição da ciclooxigenase, tornando-os adicionalmente susceptíveis a lesão por ácidos biliares, enzimas e bactérias (3,6), com invasão da mucosa por bactérias comensais, libertação de factores quimiotáxicos, chamada de neutrófilos e consequentemente inflamação (1,6).

Foi descrita a associação entre o uso de AINE (particularmente quando prolongado) e a ocorrência de inflamação, ulceração e estenose do delgado e cólon (1-4,5,7). As manifestações clínicas são heterogéneas, compreendendo quadros agudos com diarreia sanguinolenta, dor abdominal, hemorragia digestiva ou perfuração, quadros crónicos com alteração do trânsito intestinal, anemia ferropénica ou mesmo casos assintómicos, revelados apenas por pesquisa de sangue oculto nas fezes positivo (1-4,5).

Contrariamente às lesões gastroduodenais, a demons-

tração de lesões do delgado é mais difícil; a radiologia é menos sensível que a endoscopia e, por outro lado, a endoscopia menos acessível e de difícil realização (1). O contributo da enteroscopia por videocápsula poderá ser importante para o diagnóstico destas lesões. As lesões do cólon, embora mais acessíveis endoscopicamente, pela sua raridade e recente descrição, nem sempre são demonstradas (1).

Mais especificamente ao nível do cólon, foi descrita uma entidade – a colite por AINE – que provavelmente não será tão rara como pensado inicialmente, mas sim subdiagnosticada (1,2). A apresentação clínica mais frequente é a diarreia, que pode ocorrer em doentes com apenas escasas úlceras no cólon direito, ou mesmo com aspectos endoscópicos normais. Esta manifestação pode dever-se a um efeito de vários AINE similar ao dos laxantes, induzindo a acumulação intra-luminal de líquidos, ou mesmo ao desenvolvimento de colite colagénica (1).

Os achados endoscópicos variam entre a normalidade e alterações do padrão mucoso, compreendendo hiperémia, granularidade, erosões, presença de úlceras (geralmente pouco profundas, localizadas caracteristicamente no cólon direito, mas descritas em todo o cólon) e estenoses tipo diafragma também ao nível do cólon direito (1,7).

A avaliação histológica pode demonstrar aspectos de degenerescência das células epiteliais, com aumento dos linfócitos intra-epiteliais, inflamação na lamina própria e existência de faixa de colagénico subepitelial (1), ou aspectos semelhantes aos observados na colite isquémica (1), com aumento da altura e irregularidade das criptas; é característica a relativa escassez de células inflamatórias nos bordos das lesões e aspectos histológicos normais nas restantes áreas de mucosa (1). As zonas de estenose resultam, provavelmente, de fenómenos de cicatrização, com fibrose submucosa circunferencial secundária à ulceração (1-4,7).

Os principais diagnósticos diferenciais compreendem a colite infecciosa (diferenciada pelo exame microbiológico e histológico), doença inflamatória intestinal (as lesões por AINE ocorrem em idades mais tardias, sobretudo no sexo feminino (1,7) e cursam com menor número de células inflamatórias na histologia) e colite isquémica [presença de factores de risco, perfil de envolvimento do cólon diferente, raramente atingindo o cólon direito (1)]. A história clínica documentando o uso destes fármacos, os achados endoscópicos e histológicos sugerem, na maioria dos casos, o diagnóstico; a presença de estenose, sobretudo no cólon direito, é particularmente sugestiva.

A suspensão da toma destes fármacos leva geralmente a uma melhoria clínica e resolução das lesões (1,2), que pode nalguns casos, ser lenta (1). Foram descritos efeitos benéficos da terapêutica com sulfasalazina, metronida-

zole e corticosteróides (1,2,5), cuja administração pode ser necessária em casos mais graves, associados a uma resposta inflamatória sistémica acentuada (1,2).

No nosso caso, salientamos o curto tempo de latência entre o início da administração do AINE e o início do quadro (48 horas), sendo raros os casos descritos com exposições inferiores a 2 semanas (2); O AINE implicado (ibuprofeno) é também dos referenciados como tendo menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos (8). Admitese, no entanto, um menor tempo de latência e maior toxicidade face à exposição prévia a AINE antes do internamento (diclofenac). Apesar da gravidade do quadro clínico, com necessidade de suporte transfusional, verificou-se rápida melhoria clínica e laboratorial após interrupção do fármaco. É realçada a associação temporal entre a administração do fármaco, início do quadro clínico e achados endoscópicos, o que suporta a sua causalidade, apesar de não se tratar de uma formulação de libertação prolongada, mais frequentemente implicada nestas lesões. A avaliação histológica revelou aspectos inespecíficos de inflamação aguda correspondentes a fundo de úlcera, como presença de tecido de granulação e células gigantes, para além de irregularidade das criptas e também áreas de mucosa normal no bordo (1), aspectos compatíveis com este tipo de etiologia. Finalmente, nenhum dos restantes fármacos presentes foi descrito como causador deste tipo de lesões.

A re-exposição pode resultar em recidiva do quadro, sendo importante acautelar o uso futuro destes fármacos. Lesões pré-existentes que possam predispor a hemorragia, como angiodisplasias, diverticulose ou doença inflamatória intestinal, podem constituir uma contra-indicação relativa ao uso destes fármacos (3).

Conclusões

Sendo os AINE fármacos de uso comum e frequentemente não vigiados, é de reconhecida importância o conhecimento dos seus vários efeitos secundários, alguns de descrição recente, nomeadamente as lesões distais do tracto gastrointestinal. Estas, para além de diagnóstico menos acessível, podem assumir formas graves, conduzindo a morbilidade significativa ou mesmo morte. A importância do crescente reconhecimento destas lesões reside numa melhor vigilância clínica, diagnóstico precoce e adequado manejo clínico.

São necessários estudos prospectivos para melhor caracterização destes efeitos adversos menos conhecidos, de fármacos já largamente utilizados na prática clínica. dada à quimioterapia.

Bibliografia

1. Puspok A, et al. Clinical, Endoscopic, And Histologic Spectrum of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Lesions in the Colon. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(5):685-691.
2. Davies N, et al. Sustained Release and Enteric Coated NSAIDs: Are They Really GI Safe? *J Pharmaceut Sci* 1999; 2(1):5-14.
3. Schneider A, et al. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Small and Large Bowel. *Endoscopy* 1999; 31(9): 761-767.
4. Ribeiro A, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Southern Med J*. 1998; 91(6): 568.
5. Davies N, et al. Detection and Prevention of NSAID-Induced Enteropathy. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2000; 3(1): 137-155.
6. Eis M, et al. Nonsteroidal-Induced benign Strictures of the Colon: A Case Report And Review of the Literature. *A J Gastroenterol* 1998; 93(1): 120-121.
7. Lincoln I, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Strictures of the Colon, Report of a Case and Review of the Literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(9): 1362-1364.
8. Russell R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions. *Postgrad Med J* 2001; 77:82-88.



OBSERVATÓRIO DA INTERNET

Nesta secção da Revista Portuguesa de Coloproctologia, pretendemos destacar alguns portais da Internet que poderão trazer informações úteis aos nossos leitores.



www.stmarkshospital.org.uk

O portal em destaque neste número é o do St. Mark's Hospital.

Desenvolvido pelo St. Mark's Hospital and Academic Institute, uma das referências na Coloproctologia europeia, o "site" tem secções dedicadas aos doentes, onde se destaca a possibilidade de obter vários folhetos informativos: descrição de intervenções cirúrgicas e conselhos aos doentes, cuidados dérmicos em doentes com diarreia e incontinência, tratamentos para a fissura anal, doença hemorroidária, prurido anal, incontinência, entre outros. Na secção académica, apresenta os variados cursos de pós-graduação promovidos pela instituição, que lhe conferem o estatuto de um dos principais centros de aperfeiçoamento em Coloproctologia.



PROGRAMA CIENTÍFICO “ESCP ANNUAL MEETING” - LISBON 2006

Wednesday September 13

12:00-17:00 - **Pre-meeting live surgery course**
Modern management of colon cancer

Chairs:

Ivan Bartha (Hungary)
Francisco Castro-Sousa (Portugal)
Andrew Shorthouse (UK)

Open colon resection

Werner Hohenberger (Germany) + João Pimentel (Portugal)

Laparoscopic colon resection

André

D'Hoore (Belgium) + Júlio Leite (Portugal)

Staging

Najib Haboubi (UK)

Imaging

Filipe Caseiro-Alves (Portugal)

Chemotherapy

Evidence based management of liver metastases

Peer Wille-Jørgensen (Denmark)

Thursday September 14

08:10-13:00 - **Live surgery-Proctology**

Chairs:

Henrique Bicha Castelo (Portugal)
John Nicholls (UK)
Harold Rosen (Austria)

Fistula

Robin Phillips (UK)

ABS

Donato Altomare (Italy)

STARR

Paul Lehur (France)

PPH

Thorolf Hager (Germany)

SNS

Bruno Roche (Switzerland)

13:00-14:00 - **Lunch**

14:00-14:10 - **Official opening**

Adam Dziki (Poland)
Anders Mellgren (Sweden)
Henrique Bicha Castelo (Portugal)

14:10-15:30 - **Coffee Break / Exhibition/Poster Session**
Plenary Session

14:10-15:30 - **Symposium - Large bowel cancer**

Chairs:

Adam Dziki (Poland)
Giovanni Romano (Italy)

Early rectal cancer - indications and preoperative workup

Anthony Senagore (USA)

Early rectal cancer – TEM

Neil Mortensen (UK)

Peritoneal disease

Frans Zoetmulder (The Netherlands)

Management of locally advanced disaese

Zoran Krivokapic (Serbia-Montenegro)

Case selection for preoperative adjuvant therapy

Lars Pählman (Sweden)

Parallel Session

14:10-15:30 - **Free paper presentations**

15:30-16:00 - **Coffee Break/Exhibition/Poster Session**
Plenary Session

16:00-16:30 - **Keynote lecture - Modern medical treatment of IBD**

Miquel Gassull (Spain)

Moderator:

Fernando Tavarela Veloso (Portugal)

16:30-17:00 - **Keynote lecture - Surgical outcome and quality of life**

Michael Solomon (Australia)

Moderator:

Alexander Engel (The Netherlands)

Parallel Session

16:00-17:00 - **Oral poster presentations**

17:00 - **Welcome Reception**

Friday September 15

Plenary Session

8:30-10:00 - **Symposium - New concepts in colorectal surger**

Chair:

Mike Parker (UK)

Introduction

Mike Parker

Laparoscopy - hand assisted

Willem Bemelman (The Netherlands)

Laparoscopy - colon resection

Anthony Senagore (USA)

Laparoscopy - low anterior resection

Eric Rullier (France)

Enhanced recovery program

Olle Ljungkvist (Sweden)

Parallel Session

8:30-10:00 - **Free paper presentations**

10:00-10:30 - **Coffee Break/Exhibition/Poster Session**

Plenary Session

10:30-11:30 - **Symposium - Anorectal problems in inflammatory bowel disease**

Chairs:

Johann Pfeifer (Austria)

Michal Drews (Poland)

Anorectal Crohn's disease - medical management

Paolo Gionchetti (Italy)

Anorectal Crohn's disease - surgical management

Per-Ola Nystroöm (Sweden)

Anal lesions in pouches

Emmanuel Turet (France)

Parallel Session

10:30-11:30 - **Free paper presentations**

Plenary Session

11:30-12:00 - **Keynote lecture - Laparoscopy in colon and rectal surgery**

João de Aguiar Pupo Neto (Brazil)

Moderator:

Henrique Bicha Castelo (Portugal)

12:00-12:30 - **Keynote lecture - Expert tips on how to run clinical trials**

Cornelius van de Welde (The Netherlands)

Moderator:

Bruno Cola (Italy)

Parallel Session

11:30-12:30 - **Oral poster presentations**

12:30-13:30 - **Lunch**

Parallel Session

13:30-14:30 - **Symposium - Constipation and evacuation disorders**

Chairs:

Ioannis Karatianos (Greece)
Mario Pescatori (Italy)

Treatment of obstructed defecation (STARR)

Anders Mellgren (Sweden)

SNS for constipation

Tom Dudding (UK) & Cor Baeten (The Netherlands)

Surgery for severe constipation

Freddy Penninckx (Belgium)

Conservative management of severe constipation

Richard Nelson (UK)

Supported by Medtronic

Parallel Session

13:30-15:00 - **Free paper presentations**

15:00-15:30 - **Coffee Break/Exhibition/Poster Session**

Plenary Session

15:30-16:00 - **Keynote lecture - Screening for colorectal cancer**

Lester Rosen (USA)

Moderator:

Eduardo García-Granero (Spain)

16:00-16:30 - **Keynote lecture - Bowel preparation - is it necessary?**

Peer Wille-Jørgensen (Denmark)

Moderator:

James Hill (UK)

Parallel Session

15:30-16:30 - **Oral poster presentations**

16:30-17:30 - **Symposium - European treatment algorithm for anal fissure**

(Supported by ProStrakan)

Saturday September 16

Plenary Session

8:30-10:00 - **Symposium - Intestinal failure**

Chairs:

Antonio Carlos-Saraiva (Portugal)
Pascal Frileux (France)

Assessment

Jeremy Nightingale (UK)

Intraabdominal sepsis

Peter Soeters (Netherlands)

Surgical closure

Nigel Scott (UK)

Anastomotic dehiscence

Rolf Weidenhagen (Germany)

Parallel Session

8:30-10:00 - **Free paper presentations**

10:00-10:30 - **ESCP Annual General Meeting**

10:30-11:00 - **Coffee Break/Exhibition/Poster Session**

11:00-12:00 - **Six best papers**

Chairs:

Cor Baeten (The Netherlands)
Torbjörn Holm (Sweden)

12:00-13:20 - **Consultant's corner**

Chairs:

Neil Mortensen (UK)

Adam Dziki (Poland)

Soüren Laurberg (Denmark)

Hector Ortiz (Spain)

Dainius Pavalkis (Lithuania)

João Pimentel (Portugal)

Tomaüs Skricka (Czech Republic)

Michael Solomon (Australia)

13:20-13:30 - **Adjourn**

Adam Dziki (Poland)

Lars Pählman (Sweden)

Julio Leite (Portugal)



NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista Portuguesa de Coloproctologia publica Artigos Originais, Artigos de Revisão, Estados da Arte, Casos Clínicos e Instantâneos Imagiológicos sobre todos os temas médicos e cirúrgicos da Coloproctologia. Os manuscritos submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals - fifth edition 1997" elaborados pelo "International Committee of Medical Journal Editors". Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do Corpo Editorial da Revista. A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por membros do Conselho Científico cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores; estes disporão de um período de seis semanas para efectuar as eventuais modificações propostas.

Os manuscritos recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem apreciados pelo Conselho Científico.

Normas Gerais

Os originais, em Português ou Inglês, devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade, em suporte electrónico (disquete ou CD) e acompanhados de 3 cópias impressas para: Revista Portuguesa de Coloproctologia - R. Diogo de Silves, 4B - 1400-107 Lisboa.

Devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título 2. Resumo 3. Introdução 4. Material e Métodos 5. Resultados 6. Discussão 7. Bibliografia 8. Legendas 9. Figuras 10. Quadros.

Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

1. Página do Título

Deve conter:

1. Título - Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.

2. 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.

3. Patrocínios - Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.

4. Correspondência - Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

2. Resumo

Os resumos são redigidos em Português e Inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras no caso de trabalhos originais e as 120 se se tratar de caso clínico. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviações, referências ou notas em rodapé.

3. Texto

Não deve ultrapassar as 12 páginas nos artigos originais e as 6 páginas nos casos clínicos. Deve incluir referência a aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem 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, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

4. Bibliografia

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto.

Nos artigos originais ou de revisão não há limite pré-estabelecido de referências.

Nos casos clínicos não devem ultrapassar as 15. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. Deverão ser feitas utilizando as abreviaturas do Index Medicus.

Revistas: relação de todos os autores se não ultrapassar os seis ou dos seis primeiros seguido de et al, título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Exemplo: Johnson CD, Ahlquist DA. Computed

tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening. *Gut* 1997; 112: 24-8.

Livros: Nome(s) do(s) autor(es), título, cidade e nome da editora, ano de publicação e página. Exemplo: 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 páginas do artigo. Exemplo: Hotz J, Goebell H. *Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma*. In: Hotz J, Meyer H-J, Schmoll H-J, eds. *Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy*. 1st edition. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 3-15.

5. Legendas

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

6. Figuras

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas em triplicado. A sua identificação será feita através do número

e do título da figura e das iniciais do primeiro autor escritos num autocolante colocado no verso, que deverá ainda conter sinalização clara da sua parte superior. As letras e símbolos que apareçam nas figuras não poderão ser manuscritas (utilizar de preferência símbolos/letras decalcadas), devendo ser legíveis após eventual diminuição das dimensões da figura. O número máximo de figuras e quadros será de 8 para os artigos originais e de 5 para os casos clínicos. As fotografias a cores devem ser enviadas impressas em papel; em alternativa, poderão ser enviadas em suporte electrónico, desde que digitalizadas em alta definição.

7. Quadros

Devem ser enviados em folhas separadas, dactilografados a 2 espaços, identificados com o número de aparecimento no texto (algarismos romanos) e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc).

8. Revisão

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.

∴



SOCIEDADE PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA



NOTÍCIAS

Agenda dos coloproctologistas portugueses conta com três importantes eventos a decorrer na segunda metade do ano de 2006:

ESCP Annual Meeting Lisbon 2006

Lisboa será a cidade anfitriã do meeting da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia, que decorrerá entre os dias 13 e 16 de Setembro de 2006, No Centro de Congressos de Lisboa. Apresentamos o programa desenvolvido em páginas separadas.

Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia – Pinhão 2006

Realizar-se-á em 30 de Setembro de 2005, no Pinhão, na Vintage House, uma Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia. A Reunião, que tem como público-alvo principal os especialistas de Medicina Familiar, assim como internos de Medicina Interna, Gastrenterologia e Cirurgia, subordina-se ao Tema: "Patologia Ano-rectal Benigna: Diálogo com a Sociedade Portuguesa de Coloproctologia".

Após uma primeira parte em que serão abordados os meios de diagnóstico em Coloproctologia, na segunda

parte, destinada à terapêutica, foram escolhidos como temas as patologias mais frequentes: fissura anal, doença hemorroidária e supurações anais.

XVI Congresso Nacional de Coloproctologia – Porto 2006

A SPCP organizará, como habitualmente, o seu Congresso Nacional. Este ano decorrerá no Porto, no Hotel Meridien, nos dias 29 e 30 de Novembro. Os temas principais propostos serão a doença inflamatória intestinal, as doenças vasculares do intestino e as controvérsias em Coloproctologia.

Site da SPCP

O Site da SPCP vai ser remodelado. Está prevista para o final de Julho de 2006 a entrada em funcionamento do novo portal.

Prémio Altana 2006

Como habitualmente, haverá em 2006 o prémio Altana, destinado a premiar o melhor trabalho realizado em instituições nacionais sobre Coloproctologia. O Regulamento está publicado em secção destacada desta revista.

Bolsa de Estudo da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia

Regulamento:

Art.1º - A Sociedade Portuguesa de Coloproctologia (SPC) cria uma Bolsa de Estudo a atribuir aos Sócios e Membros associados.

Art. 2º - A Bolsa de Estudo destina-se a subsidiar estágios no País, ou no País e no Estrangeiro, com duração de 30 a 90 dias.

Art. 3º - O valor pecuniário será estabelecido, em cada ano, pela Direcção e será entregue ao candidato de uma só vez ou em fracções.

Art. 4º - As candidaturas, dirigidas à Direcção da SPC, deverão dar entrada anualmente até 30 de Agosto.

Art.5º - O Júri será constituído por 5 elementos da Direcção da SPC. Os elementos do Júri não poderão candidatar-se à Bolsa.

Art. 6º - O processo de candidatura deverá incluir :

- a) *Curriculum Vitae* (6 exemplares) no máximo de quatro folhas tamanho A4.
- b) Indicação do Centro ou Serviço a que se candidata, onde conste a motivação assistencial e/ou científica responsável pela escolha.
- c) Plano circunstanciado do estágio a realizar e uma previsão orçamental discriminada dos custos (6 exemplares).
- d) Documento comprovativo e aceitação do Centro ou Serviço a que se candidata.
- e) Documento comprovativo de concordância do Director do Serviço a que pertence, excepto se não pertencer à carreira hospitalar.
- f) Declaração do candidato na qual se compromete a repor o valor pecuniário da bolsa se não realizar estágio.

Art. 7º - Será elemento de valorização para o Júri a proposta de estágio para aprendizagem de novas técnicas de diagnóstico e/ou tratamento.

Art. 8º - O Júri seleccionará entre as candidaturas o projecto premiado e comunicará a sua decisão ao candidato.

Art. 9º - O candidato seleccionado deverá confirmar por escrito a aceitação da Bolsa, de acordo com condições que a regulam.

Art. 10º - A divulgação da atribuição da Bolsa será efectuada no Congresso Nacional de Coloproctologia.

Art. 11º - Deverá ser enviada à Direcção da SPC, no prazo de um mês, um relatório final sobre as actividades desenvolvi-

das durante o estágio que, no mínimo, deverá mencionar:

- Aprendizagem de novas técnicas ou aperfeiçoamento das já conhecidas.

- Conhecimento de novas linhas de investigação e possibilidade de aplicação ao seu local de trabalho.

- Benefícios para os seus conhecimentos e actividade profissional.

Art. 12º - O Candidato que não cumpra o programa definido deve apresentar justificação por escrito para esse facto. Compete à Direcção da SPC decidir sobre a reposição total ou parcial da verba atribuída.