



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Inês Marques de Sá Monteiro André
Colite Diverticular – nova abordagem terapêutica

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Inês Marques de Sá Monteiro André
Colite Diverticular – nova abordagem terapêutica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

Tipologia: Monografia

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

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

março, 2015

FMUP

Eu, Inês Marques de Sá Monteiro André, abaixo assinado, nº mecanográfico 200 80 13 37, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2013

Assinatura conforme cartão de identificação:

Inês Marques de Sá Monteiro André

NOME

INÊS MARQUES DE SA MONTEIRO ANDRÉ

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

13 73 78 30

E-MAIL

inimac09235@
med.up.pt

TELEFONE OU TELEMÓVEL

914664238

NÚMERO DE ESTUDANTE

200 80 13 37

DATA DE CONCLUSÃO

23/03/2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

CIRURGIA GERAL

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Cobite Diverfusos - nova abordagem terapêutica

ORIENTADOR

Liana Elisabete Ribeiro Barbosa

COORIENTADOR (se aplicável)

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2015Assinatura conforme cartão de identificação: Inês Marques de Sá Monteiro André

Colite diverticular - nova abordagem terapêutica

Diverticular-associated colitis - new therapeutic approach

I. SÁ¹ · L. BARBOSA²

¹Aluna 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – elaboração do manuscrito ²Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar de São João e Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto - revisão do manuscrito

Correspondência: Inês Marques de Sá · E-mail: inesmarquesdesa@gmail.com · Morada: Rua da Granja 621, 4435-269, Rio Tinto · Telefone: 914664238

RESUMO

Introdução: Apesar da doença diverticular (DD) do cólon ser uma das doenças mais prevalentes no Ocidente, as recomendações sobre a sua prevenção têm falta de evidência científica. Por sua vez, avanços na fisiopatologia da DD sustentam a hipótese de resultar de um processo inflamatório crônico associado a alterações na arquitetura do segmento cólico afetado, tal como a doença inflamatória intestinal. Assim, novas terapêuticas têm sido alvo de investigação, nomeadamente os 5-aminosalicilatos e probióticos, eficientes na doença inflamatória intestinal.

Objetivo: Avaliar a eficácia dos 5-aminosalicilatos, sobretudo mesalazina, e probióticos no tratamento e prevenção de novos episódios da DD.

Material e Métodos: Revisão sistemática dos 17 estudos científicos incluídos.

Resultados: 1 estudo avaliou o tratamento na diverticulose, 11 na DD não complicada (DDNC) e 5 na diverticulite aguda não complicada (DANC). A mesalazina, nomeadamente contínua, foi significativamente eficaz na melhoria da sintomatologia, qualidade de vida e na manutenção de remissão na DDNC, mas não na DANC. Relativamente aos probióticos, nenhuma conclusão é retirada por limitação no acesso aos artigos.

Conclusões: Apesar de muitos resultados não terem significado estatístico, a mesalazina, nomeadamente mesalazina contínua, poderá ser recomendada para tratamento e prevenção de DDNC. Contudo, não é recomendada para prevenção de recorrência na DANC.

ABSTRACT

Background: Although colonic diverticular disease (DD) is one of the most common conditions in the West, the recommendations about its prevention lack scientific evidence. On the other hand, advances in its pathophysiology support the hypothesis of DD being the result of a chronic inflammation linked to structural changes of the diverticular segment, similar to what occur in inflammatory bowel disease. Therefore, new therapeutic approaches are being investigated specifically 5-aminosalicylic acid and probiotics, both effective in inflammatory bowel disease.

Aim: Evaluate the efficacy of 5-aminosalicylic acid, mainly mesalamine, and probiotics in the treatment and prevention of new episodes of DD.

Methods: Systematic review of the 17 scientific studies included.

Results: 1 study evaluated the treatment in diverticulosis, 11 in uncomplicated DD and 5 in acute uncomplicated diverticulitis. Mesalamine, mainly continuous, was significantly effective in improving symptoms, quality of life and in maintaining remission in

uncomplicated DD, but not in acute uncomplicated diverticulitis. About probiotics, no conclusion is taken by limited access of articles.

Conclusions: Despite many results not having statistical significance, mesalamine, mainly continuous mesalamine, can be recommended for treatment and prevention of uncomplicated DD. However, it is not recommended for prevention of acute uncomplicated diverticulitis recurrence.

INTRODUÇÃO

Os divertículos do cólon são pseudodivertículos, ou seja, herniações da mucosa e submucosa através da parede muscular. São sobretudo divertículos de pulsão, porque as altas pressões intraluminares forçam a mucosa e a submucosa a herniarem. Ocorrem sobretudo entre as taeniae coli, nos pontos de fragilidade, onde os vasos penetram a parede. Enquanto no ocidente predominam no cólon esquerdo, no oriente predominam no cólon direito (1, 2).

Pensa-se que dois terços da população idosa apresenta divertículos no cólon. Contudo não é correto considerar todos os casos como doença, porque apenas 25% desenvolve sintomas (3). Assim, a presença de divertículos pode ser assintomática (*diverticulose*) ou sintomática (*doença diverticular-DD*). A DD pode ser não complicada (DDNC) ou complicada (DDC). Entre as complicações, destacam-se as mais frequentes - *diverticulite aguda*, a principal complicação da DD (10-25%), e a hemorragia (3-15%). Por sua vez, a diverticulite aguda pode ser não complicada (DANC) ou complicada (DAC) (25%) (4).

DD, uma doença com grande impacto no Ocidente

A DD é uma das doenças mais prevalentes no ocidente, sendo responsável por um número significativo de consultas e hospitalizações. Em 2009, nos Estados Unidos, a DD foi o principal diagnóstico das hospitalizações por patologia gastrointestinal, custando 2,6 bilhões de dólares por ano (5), valores que tenderão a agravar com o envelhecimento populacional. Em termos de custos diretos e indiretos, a DD é considerada a quinta doença gastrointestinal mais importante (6). Para além disso, é uma doença que prejudica significativamente a qualidade de vida dos doentes (7). A prevalência aumenta com a idade, ocorrendo em menos de 10% em indivíduos com menos de 40 anos e em 66% em indivíduos com mais de 40 anos. Apesar de ser considerada uma doença do idoso, recentemente a prevalência entre os mais jovens tem aumentado (8). Estudos recentes demonstraram que a diverticulite nos jovens não é tão agressiva como anteriormente se pensava, tendo uma história natural e risco de complicações semelhantes à dos mais velhos, apesar de uma taxa de recorrência significativamente superior (9). A recorrência de diverticulite é frequente, uma vez que recorre em um terço dos doentes após um episódio inicial, sendo o risco superior nos primeiros 12 meses (10). Dado o impacto económico e a nível de saúde, possíveis fatores preditivos de recorrência têm sido identificados: idade jovem (9), gravidade da tomografia computadorizada (TC) à entrada, episódios prévios de diverticulite, leucocitose (leucócitos > 12 000/mm³), índice de massa corporal elevado (>30kg/m²) (11), subida de calprotectina fecal

(FC) após remissão de doença (12) e, tal como na DII, a persistência (e não a gravidade) de inflamação endoscópica e histológica após um episódio de DANC (11, 13).

Avanços recentes na etiopatogenia da DD

A etiopatogenia da DD é multifatorial. Assim, a maior prevalência no ocidente está associada a fatores ambientais, como dieta pobre em fibras (hipótese de Painter e Burkitt) obesidade e inatividade física. Para além disso, existe um conjunto de doenças genéticas associadas a DD em idades jovens, destacando-se as síndromes de Marfan, Ehlers–Danlos e a doença renal policística, associados a alterações do tecido conectivo que poderá ter um papel importante na fisiopatologia (ver infra) (2). Contudo, o envelhecimento é considerado o principal fator de risco para DD, associando-se à perda de elasticidade e enfraquecimento da parede cólica importantes na patogénese. A estes fatores junta-se uma dieta pobre em fibras que se traduz por uma diminuição do trânsito cólico, o que leva a um volume de fezes menor, necessitando de uma pressão intracólica e de uma tensão da parede mais elevadas. De facto, verificou-se que, apesar de pressões intraluminais de repouso semelhantes às dos controlos, no segmento cólico com divertículos há uma pressão intraluminal mais elevada, em resposta a estímulos farmacológicos e durante o período pós-prandial. Deste modo, surge um distúrbio da motilidade intestinal, desenvolvendo-se um processo de segmentação pelo qual o cólon, em vez de funcionar como um tubo contínuo, funciona por segmentos. Consequentemente, a pressão intraluminal elevada passa a ser dirigida contra a parede cólica em vez de ser usado na propulsão das fezes no sentido distal, surgindo divertículos de pulsão. Os resultados apontam para um distúrbio neuromuscular que não se sabe se é causa ou consequência da doença. Foram descritos dois tipos de disfunção: elevada atividade eletrofisiológica nos estadios iniciais de diverticulose e baixo ou silencioso tónus eletrofisiológico na DD avançada. A perda de atividade neuronal é uma explicação plausível, embora com pouca evidência, para este distúrbio, podendo ser reflexo da perda neuronal associada à idade ou de danos neuronais causados por episódios de inflamação aguda. Por sua vez, a dieta pobre em fibras e a estase ou obstrução pelo fecalito do pseudodivertículo poderão originar um desequilíbrio na microflora intestinal, que se verifica na DD, com aumento de bactérias patogénicas e diminuição da flora comensal que, por sua vez, induz inflamação (2, 14).

Colite diverticular - inflamação intestinal crónica na patogénese da DD

A inflamação luminal na DD pode ocorrer em três contextos clínicos: 1) A inflamação pericólica com origem no divertículo e que se estende para os tecidos adjacentes, poupando

mucosa entre os divertículos, exceto nos casos mais graves, designa-se de *diverticulite aguda*; 2) Pode ainda haver a coexistência de doença inflamatória intestinal (DII) e DD (15, 16); 3) Por fim, Gore e colaboradores identificaram, pela primeira vez, uma entidade, que designaram de *colite diverticular*, em 1,42% das colonoscopias ou sigmoidoscopias flexíveis realizadas, tendo a maioria desses casos DD e idades avançada (17). É também referida na literatura como colite associada a DD, colite segmentar associada a diverticulose e “*crescenteric mucosal fold disease*”. Caracteriza-se por uma inflamação crónica confinada apenas ao segmento do cólon com diverticulose, apesar de clinicamente não haver diverticulite aguda (15, 16). Comumente confundida com DII, os doentes queixam-se de dor e rectorragia intermitente. Curiosamente, a colite diverticular mimetiza endoscópica, histológica e clinicamente a DII e responde favoravelmente ao tratamento da DII. Apresenta ainda uma elevada expressão de *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) tal como se verifica na DII (18, 19). Apesar dos estudos mais antigos serem incongruentes relativamente ao envolvimento do orifício do divertículo, estudos mais recentes mostram que, ao contrário da diverticulite que atinge a mucosa peridiverticular, na colite diverticular há envolvimento da mucosa entre os divertículos poupando a mucosa peridiverticular (exceto nos casos mais graves) (20). Sobre o tratamento, a colite diverticular responde favoravelmente aos Aminosalicilatos (5-ASA), necessitando apenas nos casos mais graves de esteroides ou cirurgia. Também tem uma resposta favorável aos antibióticos como na Doença de Crohn (DC) (18, 19). Num case-report de colite diverticular refractária ao tratamento, houve uma resposta excelente ao infliximab, um anti- TNF- α , com redução dos níveis de TNF- α (21). Esta nova entidade sugere que a inflamação tem um papel importante na patogénese e sintomatologia da DD, desde o início.

Assim, estudos recentes defendem a hipótese da DD resultar, tal como a DII, dum processo inflamatório crónico associado a alterações na arquitetura do segmento cólico afetado.

Relativamente à inflamação, tal como a DII, infiltrado linfocítico (que traduz inflamação crónica) está presente na diverticulose, DDNC, DAC e DANC, apesar da diverticulose e DDNC não apresentarem sinais inflamatórios a nível endoscópico e laboratorial. Contudo, infiltrado neutrofílico (que traduz inflamação ativa) foi encontrado apenas na DAC e DANC, relacionando-se com os sinais inflamatórios presentes na endoscopia e os índices inflamatórios (velocidade de sedimentação eritrocitária-VSE e proteína C reativa-PCR) aumentados (22-24). A nível molecular, estes resultados traduzem-se pela sobreexpressão de TNF- α na DDNC, na DAC e DANC (mas não na diverticulose) tal como na DII (23, 24). Tal como na DII, os mastócitos encontram-se aumentados segundo um gradiente decrescente mucosa-serosa na DAC (25). Para além disso, a FC, marcador da atividade inflamatória na

DII, está aumentada em todos os graus de DD, exceto na diverticulose, podendo vir a ser usada na DD como marcador de resposta ao tratamento e manutenção de remissão, uma vez que os seus valores diminuíram após tratamento com mesalazina e rifaximina (12).

Relativamente às alterações na arquitetura da parede cólica, na DD há espessamento da camada muscular circular (responsável pelo controlo da peristalse) e encurtamento da camada longitudinal (responsável pela regulação do comprimento) (2). Estas alterações estruturais podem ser explicadas em parte por um distúrbio na deposição de elastina e colagénio (26, 27). Estas alterações histológicas podem resultar de uma atividade anormal das metaloproteinases (MMPs) e dos seus inibidores (tissue inhibitors of metalloproteinases - TIMPs). Na DII, o aumento do turnover dos componentes da matriz extracelular (MEC) tem um importante papel no distúrbio da arquitetura. A degradação dos componentes da MEC é da responsabilidade das enzimas proteolíticas, nomeadamente as MMPs, cuja atividade é regulada pelos TIMPs (24). Uma desregulação na interação entre estas moléculas pode resultar em fibrose ou degradação, que é o que ocorre na DC. Analogamente à DII, existem concentrações elevadas de MMPs e TIMPs, nomeadamente MMP-1, MMP-2 e TIMP-1, nos segmentos de cólon afetados com DD (28).

Relativamente à reparação tecidual, esta é da responsabilidade de moléculas de adesão contendo sulfato de heparano (família sindecan) e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF). A nível intestinal, durante a reparação tecidual, o sindecan-1 (SD1) migra da região basolateral para a região apical do epitélio colunar, impedindo a degradação do bFGF e modulando a sua atividade, o qual se liga a células responsáveis pela reparação do epitélio. Uma desregulação na interação entre estas moléculas pode resultar em fibrose ou degradação; é o caso da DC, onde o bFGF induz os fibroblastos a secretarem colagénio, contribuindo para a formação de fibrose e estenose (29). Tanto na DII como na DD, SD1 e bFGF estão sobreexpressos segundo a gravidade da doença. Assim, expressão de SD1 e bFGF é maior na diverticulose do que em indivíduos saudáveis, mas mais superior na DANC e DAC. Apesar de não se terem verificado diferenças significativas na expressão de SD1 e bFGF entre DANC, Colite Ulcerosa (CU) e colite diverticular, verificou-se uma expressão significativamente superior de bFGF e uma expressão igual de SD1 na DAC face à DC.

Por fim, seis meses após tratamento com mesalazina, rifaximina e metronidazol e manutenção da remissão com mesalazina, verifica-se uma redução significativa de TNF- α , uma redução não significativa de SD1 e um aumento significativo de bFGF. Resultados diferentes daqueles obtidos na CU, onde tratamento com infliximab resulta numa reparação da mucosa associada a uma redução significativa de TNF- α , SD1 e bFGF (23, 24).

DD sem prevenção eficaz da doença

Para além do tratamento dos episódios agudos de DD, são necessário medidas de prevenção primária e secundária, as quais têm eficácia dúbia (dieta rica em fibras e rifaximina) ou acarretam riscos de mortalidade e morbidade (colectomia eletiva). À população com diverticulose é aconselhado dieta rica em fibras e atividade física. Na DDNC o tratamento inclui suplementação de fibras e antibioterapia de largo espectro. Na diverticulite aguda, existe alguma controvérsia quanto à atitude terapêutica a tomar, conservadora ou cirúrgica. Apesar de não existirem critérios definitivos sobre a escolha terapêutica, o tipo de doença (complicada ou não), a idade e estado médico do doente constituem os principais fatores que influenciam a escolha do tratamento (30). De forma geral, na DANC é recomendado dieta zero ou líquida, fluidoterapia, analgesia e antibioterapia de largo espectro durante 7 a 10 dias. Na DAC, a opção terapêutica é guiada pela classificação de Hinchey: Hinchey I e II com abscessos pequenos (< 5 cm) são tratados com repouso intestinal e antibioterapia, Hinchey II com abscessos grandes (\geq 5 cm) necessitam de drenagem percutânea ou até mesmo de cirurgia caso sejam inacessíveis, no Hinchey III e IV está indicada a colectomia (31). Após resolução do episódio de DANC, para além da dieta rica em fibras, é recomendado a toma mensal de rifaximina por ser um antibiótico de largo espectro e mal absorvido, dado o possível envolvimento do desequilíbrio da flora intestinal na patogénese da DD. Contudo, três revisões sistemáticas sobre esta recomendação não foram consensuais (32-34). Como também não são consensuais as indicações para colectomia eletiva. Enquanto no passado se recomendava cirurgia na doença recorrente (2 episódios ou mais) ou idade inferior a 40 anos (1 ou mais episódios), atualmente uma atitude mais conservadora tem ganho mais adesão (35). Tal mudança de atitude deve-se não só à morbidade associada à colectomia, mas também aos novos conhecimentos sobre a história da doença - o risco de recorrência não aumenta significativamente com novo episódio (10) e idades mais jovens, apesar de terem maior risco de recorrência, não têm uma doença mais agressiva (9). Está em curso um ensaio clínico randomizado DIRECT que visa comparar tratamento conservador e cirurgia eletiva (36).

Face ao aumento da prevalência da DD sobretudo em jovens com maior risco de recorrência, ao papel da inflamação crónica na fisiopatologia da DD, à eficácia duvidosa do uso de rifaximina e aos riscos da cirurgia eletiva, a presente revisão tem como objetivo avaliar a eficácia da terapêutica de manutenção usada na CU leve a moderada com 5-ASA e probióticos no tratamento e na prevenção da DD, no sentido de prevenir novos episódios.

MATERIAL E MÉTODOS

Uma pesquisa da literatura foi efetuada na base de dados PubMed em setembro de 2014, usando a seguinte estratégia: 1) divertículo cólico ou diverticulose ou DD ou diverticulite; 2) 5-ASA ou mesalazina ou sulfasalazina ou balsalazide ou probiótico ou lactobacillus ou bifidobacterium; 3) data de publicação entre 1994 e 2014. Os pontos (1), (2) e (3) foram ligados entre si usando “E”. Excluíram-se revisões e meta-análises acrescentando “NÃO”. Usou-se um filtro de língua para pesquisa de artigos apenas em inglês, francês, português ou espanhol. Identificaram-se 64 artigos. Os critérios de exclusão foram: revisões, meta-análises, comentários e cartas; DII ou doença celíaca; objetivo do estudo diferente. Assim, 24 artigos potencialmente relevantes foram selecionados, através da revisão do título e resumo artigos. O resumo de um artigo apresentado no Falk Symposium 178 foi adicionado por referência cruzada com os artigos obtidos na pesquisa inicial. Para a pesquisa deste usou-se o Google para obter os resumos dos posteres do simpósio. No total 25 artigos foram selecionados. Contudo, por motivos de acesso e cedência, apenas 17 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática da literatura.

RESULTADOS

O quadro I sumariza as características e resultados dos 17 artigos.

Quanto ao tipo de estudo: 5 são ensaios clínicos randomizados, duplamente ocultos com grupo placebo (37-41); 7 são ensaios clínicos randomizados, sem ocultação, com controlo (7, 42-47); 2 são ensaios clínicos não randomizados, sem ocultação, com controlo (48, 49); 2 são estudos prospetivos, sem ocultação nem controlo (50, 51); e 1 estudo coorte (52).

Quanto à forma de apresentação da doença: 1 avaliou na diverticulose, diagnosticada por colonoscopia (44); 11 na DDNC (7, 37-39, 42, 43, 45, 47, 48, 50, 51); e 5 na DANC (40, 41, 46, 49, 52). Dos artigos sobre DDNC, o seu diagnóstico foi efetuado de forma geral com base na clínica e colonoscopia/estudo de contraste. Os estudos diferem entre si nos critérios de inclusão, nomeadamente no tipo, duração e intensidade dos sintomas, número de divertículos presentes e presença de episódio prévio de diverticulite. Dos artigos sobre DANC, o seu diagnóstico foi feito de forma geral com base na sintomatologia, presença de sinais inflamatórios (leucocitose, aumento da VSE e PCR), ausência de complicações através de TC e confirmação à posteriori de divertículos por colonoscopia. Os estudos diferem entre si na forma de diagnóstico e nos critérios de inclusão, nomeadamente o número de episódios de diverticulite, presença de sintomas de DD e número de divertículos na colonoscopia. Assim, as diferenças entre os estudos, como resultado da ausência de critérios de diagnóstico e de gravidade internacionalmente aceites, são uma limitação à priori deste artigo de revisão.

Quanto ao objetivo do estudo: 1 avaliou o efeito profilático de 5-ASA na diverticulose (44); 7 avaliaram os 5-ASA na melhoria dos sintomas, qualidade de vida ou na prevenção na DDNC (7, 37, 38, 42, 43, 48, 50); 2 avaliaram o probiótico/simbiótico na remissão sintomática e manutenção da mesma na DDNC (47, 51); 3 avaliaram os 5-ASA na manutenção de remissão de DANC (40, 41, 49); 2 avaliaram dois esquemas terapêuticos de mesalazina – contínua e cíclica – na DDNC ou na diverticulite (45, 52); 2 avaliaram a combinação de 5-ASA com probióticos na manutenção da remissão de DDNC ou na prevenção de recorrência de diverticulite (39, 46). Uma limitação à priori desta revisão é a heterogeneidade dos estudos relativamente ao esquema terapêutico aplicado e à forma de avaliação de objetivos iguais. Apesar da maioria dos estudos avaliarem a melhoria sintomática usando uma pontuação sintomática global (GSS=Global symptomatic score), nem todos usam esta pontuação. Além disso a GSS não é um sistema de pontuação sintomática validado, apesar de não existir outro (40). Por fim, uma limitação na avaliação dos estudos sobre recorrência de diverticulite é a inexistência de uma definição internacional de recorrência e a dificuldade de distinguir recorrência de persistência de sintomas.

DISCUSSÃO

Antibióticos de largo espectro são amplamente usados na DD apesar da pouca evidência científica e dos seus efeitos adversos. Recentemente, tem-se questionado a sua eficácia (53, 54) e procurado alternativas terapêuticas. Por sua vez, a inflamação parece ter um papel importante na fisiopatologia da DD (22-24). Assim, os 5-ASA, nomeadamente a mesalazina, parecem ser uma alternativa no tratamento e prevenção desta, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, atividade antioxidante e inibição da interleucina-1, dos radicais livres, da adesão de leucócitos e da via do TNF- α in vitro (55-57). Por sua vez, o desequilíbrio na microflora intestinal constitui um fator na patogénese e sintomatologia na DD (14, 58). Assim, os probióticos poderão ser outra alternativa no tratamento e prevenção, por serem microorganismos viáveis que quando ingeridos exercem efeitos benéficos, nomeadamente mantêm uma colonização bacteriana adequada, produzem antimicrobianos e interações metabólicas competitivas com organismos proinflamatórios, inibem a adesão e translocação de agentes patogénicos e ainda, poderão ter influência na defesa da mucosa a nível epitelial e imunológico, diminuindo fatores proinflamatórios (59). Outra forma de alteração da microflora são os simbióticos - microrganismos vivos associados a substratos específicos (prebióticos) para crescerem e melhorarem a sobrevivência (60). A mesalazina e probiótico são seguros, sem efeitos adversos significativos (37-41, 43, 45-48, 50, 51).

Diverticulose

Gaman e colaboradores demonstraram pela primeira vez que a mesalazina contínua poderá ser eficaz na prevenção de diverticulite em doentes com diverticulose (44). Contudo, estudos randomizados, duplamente oclusos, de maior dimensão e com um maior período de seguimento, são necessários para confirmar este resultado, investigar diferentes esquemas terapêuticos de mesalazina e estudar o efeito isolado e adicional do uso de probióticos.

Doença diverticular não complicada

- Melhoria da sintomatologia e qualidade de vida

Vários estudos permitiram concluir que a mesalazina, sobretudo mesalazina contínua, é significativamente melhor que o placebo e rifaximina na melhoria da sintomatologia e qualidade de vida. Assim, num estudo prospetivo de pequena dimensão, Brandimarte e colaboradores começaram por demonstrar a eficácia terapêutica da associação rifaximina e mesalazina, traduzindo o possível efeito sinérgico da combinação, que poderia ser alvo de investigação em estudos futuros (50). A ausência de grupo controlo neste estudo foi

colmatada pelo estudo randomizado mas sem ocultação de Di Mario e colaboradores. Apesar da mesalazina cíclica 400mg ou 800mg (doses inferiores àquelas usadas na DII) terem sido igualmente eficazes à rifaximina cíclica 400mg (dose máxima) na diminuição da frequência de alguns sintomas (dor/desconforto, diarreia e tenesmo), a mesalazina 800mg teve uma diminuição mais marcada da intensidade dos mesmos (42). Este resultado só foi estatisticamente significativo com Comparato e colaboradores, que com uma amostra maior, um período de seguimento mais longo e um maior número de sintomas, reproduziram os resultados de Di Mario (43). Kruis e colaboradores conduziram o primeiro ensaio clínico com grupo placebo, randomizado, duplamente oculto que mostrou a superioridade da mesalazina contínua, 3g/dia, face ao placebo na melhoria da dor abdominal inferior, numa análise per-protocol, após correção para os fatores de confundimento (37). Estendendo o estudo a mais sintomas, qualidade de vida e consumo de outros medicamentos, Parente e colaboradores conseguiram uma melhoria significativa com mesalazina cíclica na dose de 800mg comparativamente ao placebo (38). Tendo em conta que o sucesso de um tratamento depende não só da resposta médica, mas também dos resultados a nível da qualidade de vida, Comparato e colaboradores demonstraram que a mesalazina cíclica obtem um GSS significativamente menor e uma melhoria de qualidade de vida relacionada com a saúde (QoL=Health-related quality of life) maior que a rifaximina, que foi significativamente superior em dois parâmetros, função física e saúde em geral (7). Como a mesalazina foi eficaz tanto contínua (50) como ciclicamente (42, 43), Tursi e colaboradores mostraram pela primeira vez que a mesalazina contínua é o melhor esquema terapêutico na remissão sintomática de DDNC (45). Este resultado deve ser confirmado dada a inexistência de ocultação no estudo.

A adição de simbiótico a uma dieta rica em fibras aumenta a eficácia terapêutica, tal como foi demonstrado por Lahner e colaboradores. De realçar que o facto da proporção de doentes com dilatação abdominal ter diminuído significativamente, apenas com a associação, resulta provavelmente do aumento da produção de gás intestinal devido à metabolização das fibras pela microflora intestinal. Futuros estudos são precisos para confirmar este resultado (47).

- Manutenção de remissão

Lamiki e colaboradores mostraram que o simbiótico parece ser eficaz na prevenção de recorrência de DDNC com padrão predominantemente obstipante, o que limita a generalização dos resultados para todos os casos de DDNC (51).

Tursi e colaboradores mostraram que a mesalazina contínua é o melhor esquema terapêutico de mesalazina na manutenção da remissão sintomática de DDNC (45).

Noutro estudo, Tursi e colaboradores demonstraram que a mesalazina cíclica e probiótico conseguem uma remissão mais prolongada que o placebo, não tendo a associação mesalazina com probiótico acrescentado vantagem significativa (39), ficando esta questão em aberto para futuros estudos.

Não há uma definição internacionalmente válida de manutenção de remissão de DDNC. Assim, enquanto nos primeiros dois estudos, foi definida como aparecimento de qualquer sintoma estudado (45, 51), neste último estudo foi considerado como ausência de dor abdominal recorrente, de intensidade maior ou igual a 5, durante pelo menos 24 horas consecutivas, porque a dor abdominal é considerada o sintoma mais importante da DDNC (39). Este facto poderá ter induzido viéses como também dificulta a comparação entre os estudos.

- Incidência de diverticulite aguda

Num estudo não randomizado, sem ocultação, com muitos drop-outs e fatores de confundimento, Gatta e colaboradores demonstraram que o tratamento com mesalazina cíclica poderá reduzir a incidência de primeiro episódio de diverticulite na DDNC (48). Mas Tursi e colaboradores demonstraram que mesalazina contínua e probiótico isolados ou em conjunto são significativamente melhores do que o placebo na prevenção de diverticulite aguda num contexto de DDNC (39).

Diverticulite aguda não complicada

- Melhoria sintomática

Apesar de Stollman e colaboradores terem demonstrado uma tendência positiva a favor da mesalazina no tratamento sintomático, ensaios clínicos randomizados, duplamente ocultos, mas de maior dimensão, são necessários para perceber se de facto esse resultado tem significado estatístico. A adição de probiótico à mesalazina não pareceu melhorar a eficácia. Contudo, na ausência de um grupo só com probiotico é difícil retirar conclusões. Assim, os autores especularam que tal resultado poderá dever-se a efeito teto, interações entre mesalazina e probiótico ou falta de eficácia desta estirpe nesta situação. Curiosamente, ao contrário do que acontece na CU, também na DC a eficácia do uso de probióticos ainda não foi demonstrada. Face a este paralelismo, os autores especularam que a natureza do processo

inflamatório na diverticulite como na DC poderá ser demasiado extenso para a capacidade de atuação do probiótico, ficando assim estas questões em aberto para futuros estudos (40).

- Recorrência de diverticulite

Enquanto Tursi e colaboradores demonstraram que mesalazina contínua tem eficácia significativa na prevenção de recorrência de diverticulite comparativamente à rifaximina (49), Raskin e colaboradores realizaram os dois primeiros ensaios clínicos randomizados, duplamente ocultos de grande dimensão (PREVENT1 e PREVENT2) demonstrando que três doses diferentes de mesalazina não reduzem a taxa de recorrência de diverticulite, nem o tempo até recorrência nem a proporção de doentes a necessitar de cirurgia comparativamente ao placebo. Para além disso, a presença de dor abdominal e o efeito sobre a QoL foram semelhantes entre mesalazina e placebo (41). Tais resultados discrepantes poderão resultar da heterogeneidade dos estudos relativamente ao: tipo de estudo – Tursi realizou um ensaio clínico não randomizado e sem ocultação, ao contrário de Raskin; grupo controlo – rifaximina no estudo de Tursi e placebo no de Raskin; população estudada – 93 doentes diagnosticados pela primeira vez com diverticulite num total de 130 no estudo de Tursi, enquanto que no estudo de Raskin apenas foram incluídos doentes com pelo menos um episódio de diverticulite; por fim, definição de recorrência – recorrência de dor abdominal com ou sem outros sintomas, associada a aumento da FC, no estudo de Tursi e TC positiva no estudo de Raskin. Igualmente, Parente e colaboradores demonstraram que mesalazina cíclica (com uma dosagem inferior àquela usada no tratamento de DII) não tem eficácia significativa na prevenção de recorrência de diverticulite em DDNC, após resolução de episódio de DANC (38).

Apesar dos resultados desfavoráveis, Tursi e colaboradores demonstraram que a recorrência de complicações, nomeadamente DANC e hemorragia, é significativamente superior com mesalazina cíclica do que com mesalazina contínua (52).

Também a associação de probiótico à balsalazida cíclica (pró-fármaco da 5-ASA, com absorção sistémica mínima e com menos efeitos adversos que a mesalazina, igualmente eficaz na CU (61)) não conseguiu uma remissão mais prolongada, apesar de ter conseguido uma melhoria significativa da intensidade da sintomatologia (46).

CONCLUSÃO

A DD é uma doença muito prevalente no ocidente, com grande impacto na qualidade de vida e na economia. A prevalência tem aumentado sobretudo nos mais jovens, que têm um maior risco de recorrência. Contudo, não existe um tratamento conservador comprovadamente eficaz na prevenção de novos episódios e a cirurgia eletiva (única medida preventiva com eficácia comprovada) acarreta riscos, não havendo atualmente indicações concretas. Por sua vez, a inflamação tem um papel importante na fisiopatologia desde os estádios iniciais da doença. Para além de presente na diverticulite aguda, a inflamação é encontrada na DD - colite diverticular - sendo um fator de risco para recorrência de diverticulite. Assim, o tratamento de manutenção usado na DII com 5-ASA e probióticos poderá ser aplicado na DD.

Esta revisão apresenta algumas limitações. Dos 17 artigos incluídos, só 5 são ensaios clínicos randomizados, duplamente oclusos com placebo, o que compromete a validade dos resultados dos restantes estudos. Além disso, a comparação dos resultados entre estudos é dificultada pela heterogeneidade relativamente aos critérios de diagnóstico, gravidade, recorrência e inclusão, esquemas terapêuticos, modos de avaliação de objetivos iguais e grupos de controlo utilizados, o que poderá explicar em parte, os resultados contraditórios. Além disso, são várias as questões deixadas em aberto. Destaca-se o possível papel da mesalazina na prevenção primária na diverticulose e o efeito da adição do probiótico à mesalazina na DDNC e DANC. Quanto aos probióticos, esta revisão tem a limitação de ter avaliado só 5 dos 10 artigos selecionados por razões de acesso. Apesar dos resultados controversos, a mesalazina, sobretudo contínua, poderá ser recomendada para tratamento e prevenção na DDNC dada a eficácia significativa na melhoria da sintomatologia, qualidade de vida, na manutenção de remissão e na prevenção de diverticulite comparativamente ao placebo ou rifaximina. Apesar de mesalazina 1,6g/dia ser uma possível proposta de esquema terapêutico dada a evidência até à data, estudos futuros são necessários para determinar a dose ótima. Entretanto, aguarda-se ensaio randomizado e duplamente ocluso para confirmar estes resultados (62). Mas, na DANC a mesalazina não é recomendada para prevenir recorrência. Porém, dois ensaios clínicos randomizados duplamente oclusos poderão esclarecer resultados diferentes (63, 64). Seria interessante comparar 5-ASA com colectomia eletiva nos mais jovens por terem maior risco de recorrência. Além disso, a possibilidade de mesalazina como adjuvante no tratamento sintomático de DANC deveria ser confirmada em estudos futuros.

Apesar de mais estudos e mais uniformes entre si serem necessários, esta revisão conclui que o tratamento conservador da DD com 5-ASA, sobretudo mesalazina, apresenta cada vez mais evidência científica paralelamente ao papel da inflamação na fisiopatologia da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheth AA, Longo W, Floch MH. Diverticular disease and diverticulitis. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(6):1550-6.
2. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(20):2479-88.
3. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(12):1609-13.
4. Tyau ES, Prystowsky JB, Joehl RJ, Nahrwold DL. Acute diverticulitis. A complicated problem in the immunocompromised patient. *Archives of surgery*. 1991;126(7):855-8; discussion 8-9.
5. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87 e1-3.
6. The burden of gastrointestinal disease [press release]. Bethesda, AGA2001.
7. Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, Cavestro GM, Cavallaro LG, Leandro G, et al. Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: is it another good reason for treatment? *Digestive diseases*. 2007;25(3):252-9.
8. Nguyen GC, Sam J, Anand N. Epidemiological trends and geographic variation in hospital admissions for diverticulitis in the United States. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(12):1600-5.
9. Faria GR, Almeida AB, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Pimenta AP. Acute diverticulitis in younger patients: any rationale for a different approach? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(2):207-12.
10. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *The British journal of surgery*. 2010;97(6):952-7.
11. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Detection of endoscopic and histological inflammation after an attack of colonic diverticulitis is associated with higher diverticulitis recurrence. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2013;22(1):13-9.
12. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *International journal of colorectal disease*. 2009;24(1):49-55.
13. Tursi A, Giorgetti GM, Lecca PG, Papa A, Brandimarte G. Persistence of endoscopic and histological inflammation are risk factors of diverticulitis recurrence after attack of acute uncomplicated diverticulitis. *Gastroenterology*. 2011;140(Suppl. 1):S-61.
14. Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: pathophysiology and clinical picture. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:47-57.
15. Mulhall AM, Mahid SS, Petras RE, Galandiuk S. Diverticular disease associated with inflammatory bowel disease-like colitis: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(6):1072-9.
16. Fleischner FG, Ming SC. Revised Concepts on Diverticular Disease of the Colon. II. So-Called Diverticulitis: Diverticular Sigmoiditis and Perisigmoiditis; Diverticular Abscess, Fistula, and Frank Peritonitis. *Radiology*. 1965;84:599-609.
17. Gore S, Shepherd NA, Wilkinson SP. Endoscopic crescentic fold disease of the sigmoid colon: the clinical and histopathological spectrum of a distinctive endoscopic appearance. *International journal of colorectal disease*. 1992;7(2):76-81.

18. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Segmental colitis associated with diverticulosis: a 5-year follow-up. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(2):179-85.
19. Tursi A. Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autonomous entity? *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(1):27-34.
20. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Lecca PG, Di Cesare L, et al. The endoscopic spectrum of segmental colitis associated with diverticulosis. *Colorectal Dis*. 2010;12(5):464-70.
21. Hassan C, Zullo A, Ierardi E, Burattini O, De Francesco V, Morini S. Tumour necrosis factor alpha downregulation and therapeutic response to infliximab in a case of segmental colitis associated with diverticula. *Gut*. 2006;55(4):589-90.
22. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Danese S, et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(6):699-703.
23. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, et al. Mucosal expression of basic fibroblastic growth factor, Syndecan 1 and tumor necrosis factor-alpha in diverticular disease of the colon: a case-control study. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2012;24(9):e396.
24. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Expression of basic fibroblastic growth factor, syndecan 1 and tumour necrosis factor alpha in resected acute colonic diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2014;16(3):O98-103.
25. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Antonelli E, Cadei M, Manenti S, et al. The role of colonic mast cells and myenteric plexitis in patients with diverticular disease. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(2):267-72.
26. Whiteway J, Morson BC. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut*. 1985;26(3):258-66.
27. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttill A, Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut*. 1995;37(1):91-4.
28. Rosemar A, Ivarsson ML, Borjesson L, Holmdahl L. Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(2):215-20.
29. Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(3):226-36.
30. Peppas G, Bliziotis IA, Oikonomaki D, Falagas ME. Outcomes after medical and surgical treatment of diverticulitis: a systematic review of the available evidence. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(9):1360-8.
31. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. The American journal of gastroenterology*. 1999;94(11):3110-21.
32. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(8):902-10.
33. Zullo A, Hassan C, Maconi G, Manes G, Tammaro G, De Francesco V, et al. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2010;19(3):295-302.
34. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, Cuomo R, Annibale B. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Diseases of the colon and rectum*. 2011;54(10):1326-38.

35. Doherty G, editor. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery*. 13th edition. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010.
36. van de Wall BJ, Draaisma WA, Consten EC, van der Graaf Y, Otten MH, de Wit GA, et al. DIRECT trial. Diverticulitis recurrences or continuing symptoms: Operative versus conservative treatment. A multicenter randomised clinical trial. *BMC surgery*. 2010;10:25.
37. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, Mueller R, et al. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon--a placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(7):680-90.
38. Parente F, Bargiggia S, Prada A, Bortoli A, Giacosa A, Germana B, et al. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomised multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration. *International journal of colorectal disease*. 2013;28(10):1423-31.
39. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(7):741-51.
40. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, Quigley EM, Group DI. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(7):621-9.
41. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Marquez J, Melzer E, Schoen RE, et al. Mesalamine Did Not Prevent Recurrent Diverticulitis in Phase 3 Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2014.
42. Di Mario F, Aragona G, Leandro G, Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(3):581-6.
43. Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, et al. Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12-month follow-up. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2934-41.
44. Gaman A, Teodorescu R GE, Abagiu MT. Prophylactic effects of mesalamine in diverticular disease. *Falk Symposium 2011*;178:Abstract 13.
45. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Continuous versus cyclic mesalazine therapy for patients affected by recurrent symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(3):671-4.
46. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Aiello F. Balsalazide and/or high-potency probiotic mixture (VSL#3) in maintaining remission after attack of acute, uncomplicated diverticulitis of the colon. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(9):1103-8.
47. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MC, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012;18(41):5918-24.
48. Gatta L, Di Mario F, Curlo M, Vaira D, Pilotto A, Lucarini P, et al. Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Internal and emergency medicine*. 2012;7(2):133-7.
49. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, et al. Effectiveness of different therapeutic strategies in preventing diverticulitis recurrence. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(3):342-8.
50. Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2004;10(5):PI70-3.

51. Lamiki P, Tsuchiya J, Pathak S, Okura R, Solimene U, Jain S, et al. Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2010;19(1):31-6.
52. Tursi A, Di Mario F, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Loperfido S, et al. Intermittent versus every-day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: a long-term follow-up study. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(23):3244-8.
53. Chabok A, Pahlman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K, Group AS. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *The British journal of surgery*. 2012;99(4):532-9.
54. Hjern F, Josephson T, Altman D, Holmstrom B, Mellgren A, Pollack J, et al. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(1):41-7.
55. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 1996;334(13):841-8.
56. Goncalves E, Almeida LM, Dinis TC. Antioxidant activity of 5-aminosalicylic acid against peroxidation of phosphatidylcholine liposomes in the presence of alpha-tocopherol: a synergistic interaction? *Free radical research*. 1998;29(1):53-66.
57. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2007;4(3):160-70.
58. Schwartz SI, Brunickard FC. *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2010. xxi, 1866 p. p.
59. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E. Immunity and probiotics. *Immunology today*. 1999;20(9):387-90.
60. Su P, Henriksson A, Mitchell H. Prebiotics enhance survival and prolong the retention period of specific probiotic inocula in an in vivo murine model. *Journal of applied microbiology*. 2007;103(6):2392-400.
61. Green JR, Gibson JA, Kerr GD, Swarbrick ET, Lobo AJ, Holdsworth CD, et al. Maintenance of remission of ulcerative colitis: a comparison between balsalazide 3 g daily and mesalazine 1.2 g daily over 12 months. *ABACUS Investigator group. Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998;12(12):1207-16.
62. Mechanistic randomized controlled trial of mesalazine in symptomatic diverticular disease: *ClinicalTrials.gov*; [NCT00663247]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00663247>.
63. Mesalazine granules vs. placebo for the prevention of recurrence of diverticulitis 2008 [NCT00695643]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00695643>.
64. Double-blind, dose-response, randomised, placebo-controlled, parallel group, multicentre Phase III clinical study on the efficacy and tolerability of mesalazine granules vs. placebo for the prevention of recurrence of diverticulitis [NCT01038739]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01038739>.

AGRADECIMENTOS

À Mestre Laura Elisabete Ribeiro Barbosa pela sua disponibilidade, dedicação e competência na orientação da minha tese de Mestrado Integrado em Medicina.

QUADRO I – Sumário das características e resultados dos 17 artigos incluídos

Autor	Ano	Nº de doentes	Doença	Tratamento	Período de seguimento	Objetivos	Resultados
Gaman et al. (44)	2011	120	Diverticulose	(1) Mesalazina 514.7 ± 30.5 mg/dia (2) Placebo	40.47 ± 1.28 meses	I. Efeito profilático da mesalazina	I. Pelo menos um ataque de diverticulite ocorreu em 33.82% com mesalazina e 53.84% com placebo (p = 0.044). O tempo até ao primeiro ataque foi significativamente superior com mesalazina (37.39 ± 1.8 meses) comparativamente ao placebo (23.09 ± 1.75 meses) (p = 0.001). O número de ataques foi significativamente inferior com mesalazina (0.9 ± 0.17 vs. 3.25 ± 0.46, p = 0.001). O risco relativo de diverticulite foi com placebo 2,47 vezes (95% CI = 1.38–4.43) superior à mesalazina. Por fim, a necessidade de cirurgia foi com

							mesalazina de 14.7% e com placebo de 34.6% (p = 0.02)
Brandimarte et al. (50)	2004	90	DDNC	(1) Rifaximina 800mg/dia mais mesalazina 2,4g/dia durante 10 dias seguido de mesalazina 1,6g/dia durante 8 semanas	7 meses	I. Melhoria da sintomatologia avaliada por pontuação sintomática global (GSS) II. Recorrência de diverticulite	I. Melhoria significativa da sintomatologia (p<0,001) II. Recorreu em 2 doentes
Di Mario et al. (42)	2005	170	DDNC	(1) Rifaximina 200mg durante 10 dias por cada mês (2) Rifaximina 400mg durante 10 dias por cada mês (3) Mesalazina 400mg durante 10 dias em cada mês (4) Mesalazina 800mg durante 10 dias em cada mês	3 meses	I. Melhoria da sintomatologia avaliada por pontuação sintomática global	I. Melhoria significativa da sintomatologia exceto com rifaximina 200mg (p<0,0001). Tratamento com mesalazina ambas as doses obteve uma pontuação sintomática global mais baixa que rifaximina ambas as doses (p<0,001), apesar da mesalazina ter sido igualmente eficaz à rifaximina 400mg na frequência de alguns sintomas

Comparato et al. (43)	2007	268	DDNC	<p>(1) Rifaximina 200mg durante 10 dias por cada mês</p> <p>(2) Rifaximina 400mg durante 10 dias por cada mês</p> <p>(3) Mesalazina 400mg durante 10 dias em cada mês</p> <p>(4) Mesalazina 800mg durante 10 dias em cada mês</p>	12 meses	I. Melhoria da sintomatologia avaliada por pontuação sintomática global	I. Melhoria significativa da sintomatologia exceto com rifaximina 200mg. Tratamento com mesalazina 800mg obteve uma pontuação sintomática global significativamente mais baixa (p<0,001)
Kruis et al. (37)	2013	123	DDNC	<p>(1) Mesalazina 1000mg 3/dia</p> <p>(2) Placebo 1000mg 3/dia</p>	6 semanas	I. Melhoria da sintomatologia nomeadamente da intensidade da dor abdominal inferior	I. Melhoria significativa com mesalazina na população per-protocol: a redução da intensidade da dor abdominal na 4ª semana de tratamento foi significativamente superior com mesalazina, após correção para os fatores de confundimento (p=0,005); a mediana do tempo até ao

							<p>completo alívio da dor foi significativamente inferior com mesalazina (8 dias) comparativamente ao placebo (22 dias) (p=0,013); a proporção de doentes que atingiram o alívio completo da dor na 6ª semana foi superior com mesalazina comparativamente ao placebo, mas este resultado não atingiu significância (p=0,059); a redução de GSS foi superior com mesalazina comparativamente ao placebo, mas não significativo (p=0,064).</p>
Parente et al. (38)	2013	96	DDNC após resolução de episódio de diverticulite aguda não complicada	<p>(1) Mesalazina 800mg 2/dia durante 10 dias de cada mês</p> <p>(2) Placebo 2/dia durante 10 dias de cada mês</p>	24 meses	<p>I. Recorrência de diverticulite</p> <p>II. Melhoria da sintomatologia e qualidade de vida avaliado pelo “therapy</p>	<p>I. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois tratamentos, apesar da percentagem de recorrência de diverticulite inferior e do tempo até à recorrência superior com</p>

						<p>impact questionnaire” (TIQ)</p> <p>III. Consumo de outros medicamentos</p>	<p>mesalazina</p> <p>II. Melhoria significativa do valor médio do TIQ com mesalazina aos 24 meses (p=0,02)</p> <p>III. Consumo médio significativamente inferior com mesalazina (p<0,03)</p>
Comparato et al. (7)	2007	58	DDNC	<p>(1) Rifaximina 200mg durante 10 dias em cada mês</p> <p>(2) Rifaximina 400mg durante 10 dias em cada mês</p> <p>(3) Mesalazina 400mg durante 10 dias em cada mês</p> <p>(4) Mesalazina 800mg durante 10 dias em cada mês</p>	6 meses	<p>I. Qualidade de vida relacionada com a saúde</p> <p>II. Melhoria da sintomatologia avaliada por pontuação sintomática global</p> <p>III. Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde avaliada por um questionário validado (SF-36 versão italiana).</p>	<p>I. Pontuação subótima comparativamente à da população controlo (indivíduos saudáveis), tendo sido estatisticamente significativo nos parâmetros limitação da função física, dor corporal, limitação da função emocional e vitalidade</p> <p>II. Redução significativa dos sintomas em todos os tratamento (p<0,01 para rifaximina e p<0,001 para mesalazina), apesar de resultados significativamente superiores com mesalazina</p>

							(p<0,019) III. Melhoria da pontuação de todos os domínios, tendo sido estatisticamente significativa nos parâmetros limitação da função física, dor corporal, saúde em geral e função social. O tratamento com mesalazina foi significativamente superior na melhoria de dois parâmetros: função física (p<0,05) e saúde em geral (p=0,01)
Tursi et al. (45)	2006	40	DDNC	(1) Mesalazina 1,6g/dia (2) Mesalazina 1,6g/ durante 10 dias de cada mês	24 meses	I. Melhoria da sintomatologia II. Recorrência sintomática III. Incidência de diverticulite	I. Melhoria significativamente superior com mesalazina contínua (p<0,05) II. Recorrência significativamente menor com mesalazina contínua III. Apenas ocorreu num doente com mesalazina cíclica (p0,005)
Lahner et al. (47)	2012	52	DDNC	(1) Preparação simbiótica contendo <i>Lactobacillus</i>	6 meses	I. Melhoria sintomática, avaliado pela regressão	I. Ambos os tratamentos melhoraram significativamente a

				<p><i>paracasei B21060</i> (componente probiótico) e arabinogalactan/ xilooligossacarídeos (componente prebiótico) em associação a uma dieta rica em fibras (30g diárias de fibra e 1,5L de água) (2) Dieta rica em fibras</p>		<p>da dor e dilatação abdominais II. Diminuição da intensidade dos sintomas</p>	<p>dor abdominal de curta e longa duração, mas só a associação dieta e probiótico melhorou significativamente a dilatação abdominal. Só não houve recorrência de sintomas com a associação II. Ambos os tratamentos diminuíram significativamente a intensidade da dor de curta duração, mas só a associação diminuiu significativamente a intensidade da dor de longa duração</p>
Lamiki et al. (51)	2010	46	DDNC com padrão predominante mente obstipante	(1) SCM-III (<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium</i>)	6 meses	<p>I. Recorrência de DDNC, sobretudo naqueles com um padrão predominantemente obstipante II. Sobrevivência das bactérias ingeridas,</p>	<p>I. 68,8% assintomáticos ao 6ºmês de tratamento (p<0,05) e redução significativa do número de episódios expectantes de dor associada a obstipação (p<0,01) II. Sobrevivência significativa na maioria dos doentes durante o</p>

						avaliado por exame microscópico, cultura e técnicas genómicas	tratamento, tendo desaparecido após 2 semanas de descontinuação de SCM-III (p<0,001)
Tursi et al. (39)	2013	210	DDNC	<p>(1) Mesalazina 800mg 2/dia + placebo probiótico 1 saqueta/dia durante 10 dias por em cada cada mês durante 12 meses</p> <p>(2) Probiótico L. casei subsp. DG 1 saqueta/dia + placebo mesalazina 2/dia durante 10 dias em cada mês durante 12 meses</p> <p>(3) Mesalazina 800mg 2/dia + probiótico L. casei subsp. DG 1 saqueta/dia durante 10 dias em cada mês durante 12 meses</p>	12 meses	<p>I. Recorrência de DDNC</p> <p>II. Incidência de diverticulite aguda</p> <p>III. Influência em sintomas associados como diarreia, obstipação, rectorragia, mucorreia, sensação de evacuação incompleta</p> <p>IV. Preditores de persistência de remissão clínica</p>	<p>I. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, exceto comparativamente ao grupo tratado com placebo que teve uma recorrência significativamente superior aos restantes (p=0,000)</p> <p>II. 6 com placebos 1 com probiótico e 0 nos restantes tratamentos, resultados estatisticamente significativos (p=0,003)</p> <p>III. Não houve diferenças entre mesalazina e mesalazina com probiotico</p> <p>IV. Não encontrados, exceto o tipo de tratamento</p>

				(4) Placebo mesalazina 2/dia + placebo probiótico 1 saqueta/dia durante 10 dias por em cada cada mês durante 12 meses			
Gatta et al. (48)	2012	159	DDNC após resolução de episódio de diverticulite aguda não complicada	(1) Mesalazina 800mg 2/dia durante 10 dias em cada mês (2) Ausência de tratamento	5 anos	I. Incidência de diverticulite aguda	I. Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos
Stollman et al. (40)	2013	117	DANC	(1) Tratamento padrão (antibiótico e aconselhamento dietético) + placebo da mesalazina durante 10-14 dias seguido de placebo da mesalazina + aconselhamento dietético + placebo do probiótico	52 semanas	I. Melhoria da sintomatologia avaliada por pontuação sintomática global II. Recorrência de diverticulite	I. A mediana da pontuação sintomática global reduziu nos três grupos de tratamento, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre eles, exceto na 26ª semana em que a pontuação era significativamente menor no grupo mesalazina

			<p>até à 12ª semana após início do tratamento</p> <p>(2) Tratamento padrão + mesalazina 2,4g/dia durante 10-14 dias seguido de mesalazina + aconselhamento dietético + placebo do probiótico até à 12ª semana após início do tratamento</p> <p>(3) Tratamento padrão + mesalazina 2,4g/dia durante 10-14 dias seguido de mesalazina + aconselhamento dietético + probiotico B. infantis 35624 até à 12ª semana após início do tratamento</p>		<p>comparativamente ao grupo mesalazina+probiótico (p=0,0664). A percentagem de respostas ao tratamento aumentou durante o estudo nos três grupos, mas a maior resposta verificou-se no grupo mesalazina, tendo esta diferença sido estatisticamente significativa no dia 10 e semana 12. O maior número de respostas completas (GSS=0) verificou-se no grupo mesalazina, tendo sido esta significativamente superior na 6ª e 52ª semanas face ao placebo (p<0,05). Também GSS=0 para os sintomas rectosigmoides (obstipação, diarreia, urgência e pressão dolorosa) foi estatisticamente superior com mesalazina face ao placebo na</p>
--	--	--	--	--	---

							semana 6, 12 e 52, II. Nem o número de recorrência nem o tempo até à primeira recorrência foram significativamente diferentes entre os tratamentos
Tursi et al. (49)	2013	130	DANC	(1) Mesalazina 1,6g/dia (2) Rifaximina 800mg/dia durante 7 dias em cada mês	24 meses	I. Manutenção da remissão	I. Remissão sustentada significativamente superior com mesalazina do que com rifaximina no seguimento clínico (p=0,002), no seguimento endoscópico (p=0,000) e no seguimento histológico (p=0,000). Por oposição, a rifaximina foi ineficaz na prevenção da recorrência de diverticulite, relacionando-se com a persistência de inflamação endoscópica e histológica
Raskin et al. (41)	2014	1182 (590 PREVE	DANC	(1) Mesalazina 1,2g/dia (2) Mesalazina 2,4g/dia (3) Mesalazina 4,8g	104 semanas	I. Manutenção da remissão II. Efeito na qualidade de	I. A mesalazina não reduziu a percentagem de recorrência, não aumentou o tempo até recorrência

		NT1 e 592 PREVE NT2)		(4) Placebo		vida relacionada com a saúde	nem diminuiu a necessidade de cirurgia. II. Sem diferenças entre os tratamentos
Tursi et al. (46)	2007	30	DANC	(1) Balsalazide 2,25g/dia + rifaximina 800mg/dia durante 10 dias seguido de Balsalazide 2,25g durante 10 dias/mês + VSL#3 durante 15 dias/mês durante 12 meses. (2) Balsalazide 2,25g/dia + rifaximina 800mg/dia durante 10 dias seguido de VSL#3 (4 estirpes de Lactobacillus - L. casei, L. plantarum, L. acidophilus and L. delbrueckii subsp. Bulgaricus - 3 estirpes de	12 meses	I. Manutenção da remissão II. Efeito na sintomatologia	I. Sem diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (p<0,1) II. A intensidade dos sintomas, nomeadamente obstipação, dor abdominal e distensão abdominal, foi significativamente menor com o tratamento combinado balsalazide e probiotico

				Bifidobacterium - B. longum, B. breve and B. infantis- e 1 estirpe de Streptococcus salivarius subsp. thermophilus) durante 15dias/mês durante 12 meses			
Tursi et al. (52)	2013	311	DANC	(1) Mesalazina 1,6g/dia durante 10dias em cada mês (2) Mesalazina 1,6g/dia todos os dias	média de 3 anos (entre 12 a 72 meses)	I. Manutenção de remissão II. Prevenção de outras complicações	I. Recorrência de diverticulite aguda não complicada superior com mesalazina cíclica (p<0,05) II. Incidência de hemorragia superior com mesalazina cíclica (p<0,05)

Legenda: DDNC – Doença diverticular não complicada; DANC – Diverticulite aguda não complicada; GSS – Global symptomatic score.

Normas de Publicação

Normas de Publicação para os Autores

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 - Updated 2007 elaborados pelo International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org). 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 word para o seguinte e-mail: spcoloprocto@gmail.com. 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. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

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.

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.

TEXTOS

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.

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 seguidos 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 página do artigo. Exemplo: Hotz J, Goebell

H.Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In: Hotz J, Meyer H-J, Schomoll H- J, eds.

Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy. 1st edition. New York: Springer- Verlag; 1989.p.3- 15.

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.

FIGURAS

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas preferencialmente em formato digital (TIF ou JPEG) a 300 dpi. No caso de serem enviadas para digitalização, 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 manuscritos (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.

QUADROS

Devem ser enviados em folhas separadas, em word, editáveis, 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).

REVISÃO

Os artigos após paginados serão revistos pelos autores. Será claramente especificado o prazo para revisão. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão feita pelos serviços da Revista.

ADENDA ÀS NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Todos os manuscritos em Português ou Inglês devem ser acompanhados das seguintes informações ou documentos:

- Declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade;
- Declaração sobre a existência ou não de conflitos de interesses.

Os conflitos de interesses incluem apoio financeiro da indústria biomédica ou outras origens comerciais sob a forma de bolsas de investigação, pagamento de honorários por trabalhos de consultadoria, emprego na indústria biomédica ou fabricantes de equipamentos e/ou propriedade de acções destas empresas. Estes interesses devem ser mencionados em relação a cada autor.

Caso não existam conflitos de interesses, deve haver uma declaração nesse sentido, respeitante a cada autor. Caso os trabalhos tenham sido efectuados com o apoio de uma Bolsa de Investigação atribuída por uma Sociedade Científica, este facto deverá ser mencionado;

- Declaração sobre a utilização de consentimento assinado dos doentes incluídos no estudo ou autorização para publicação de casos clínicos/instantâneos;
- Aprovação da Comissão de Ética local;
- Aprovação da Comissão Nacional de Protecção de Dados;
- Contribuição de cada autor para o trabalho-projecto do estudo, análise dos dados, elaboração do manuscrito, revisão do manuscrito;
- Informação.