



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Pedro Miguel Cabral Pereira
O tabaco e a doença inflamatória intestinal

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Pedro Miguel Cabral Pereira
O tabaco e a doença inflamatória intestinal

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Geral

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr.^a Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Coloproctologia

março, 2014

FMUP

Eu, Pedro Miguel Cabral Pereira, abaixo assinado, nº mecanográfico 200806614, 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, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Miguel Cabral Pereira

NOME

Pedro Miguel Cabral Ferreira

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13489452 pedroeduardo.fmup@gmail.com +351 913435004

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200806614 20 de Março de 2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

O tórax e a doença inflamatória intestinal

ORIENTADOR

Dr. Laura 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, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Miguel Cabral Ferreira

Aos meus pais

O tabaco e a doença inflamatória intestinal

P. Cabral¹, E. Barbosa^{1,2}

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

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

Correio eletrónico: elisabete_barbosa17@hotmail.com

Resumo

Introdução: Apesar dos numerosos estudos epidemiológicos existentes a descrever a estreita relação entre os hábitos tabágicos e a Doença Inflamatória Intestinal, pouco se sabe ainda sobre os mecanismos moleculares e celulares despoletados no intestino pelo tabaco, que levam a uma dualidade de efeitos na Doença de Crohn e na Colite Ulcerosa.

Objetivos: Rever dados epidemiológicos e experimentais relativos aos efeitos do tabaco como um fator ambiental com influência na patogênese e curso clínico destas duas entidades.

Métodos: Pesquisa na base de dados *PubMed* limitada a trabalhos publicados entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2013.

Resultados: O tabagismo está claramente associado a um efeito protetor na Colite Ulcerosa, mais evidente nos homens. Na Doença de Crohn, é já um fator de risco importante, levando a um curso clínico desfavorável, particularmente em fumadores pesados e mulheres. No entanto, este efeito negativo é apenas evidente para a Doença de Crohn ileal e não para a doença limitada ao cólon. Estudos em modelos animais apontam para um efeito toleragénico no cólon e pró-inflamatório no intestino delgado, após a exposição ao tabaco.

Conclusões: O ambiente hormonal aparenta modular os efeitos do tabaco no intestino, com desvantagem para o género feminino. É plausível que não seja a Doença Inflamatória Intestinal em causa, mas antes a sua localização, a determinar o efeito do tabaco.

Abstract

Background: Despite the numerous epidemiological studies describing the close relationship between smoking habits and Inflammatory Bowel Disease, little is known about the molecular and cellular mechanisms triggered by tobacco in the intestine, that lead to a dual effect on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.

Aims: To review the epidemiological and experimental data concerning the effects of tobacco as an environmental factor with an influence on the pathogenesis and clinical course of these two entities.

Methods: Search on PubMed database limited to papers published between January 1994 and December 2013.

Results: Smoking is clearly associated with a protective effect on Ulcerative Colitis, more evident in men. In Crohn's disease, it is a major risk factor, leading to an unfavorable clinical course, particularly in heavy smokers and women. However, this negative effect is only apparent in ileal Crohn's disease and not in the disease with sole colonic involvement. Studies using animal models suggest a pro-inflammatory effect on the small bowel and a toleragenic one on the colon, after tobacco exposure.

Conclusions: The hormonal milieu appears to modulate the effects of tobacco on the gut, with a disadvantage for females. It is plausible that not the Inflammatory Bowel Disease type, but rather its location, determines the effect of tobacco.

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo heterogéneo de patologias inflamatórias crónicas idiopáticas do intestino. Duas das entidades nosológicas de destaque neste mesmo grupo são a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU), que possuem características que as aproximam e as afastam.¹ A patogénese da DII não é totalmente compreendida, sendo certo, no entanto, que tanto fatores genéticos como fatores ambientais (como o tabagismo, a flora bacteriana intestinal e a realização de apendicectomia)² possuam um papel preponderante na desregulação do equilíbrio imunológico intestinal, levando ao desenvolvimento de lesão.¹

A relação estreita entre os hábitos tabágicos e a DII é já há muitos anos reconhecida, sendo o tabagismo considerado um dos fatores ambientais mais importantes na patogenia deste grupo de condições inflamatórias crónicas.³ No entanto, apesar dos numerosos estudos epidemiológicos existentes que descrevem esta relação, pouco se sabe ainda sobre os mecanismos moleculares e celulares despoletados no intestino pelo tabaco, que poderão levar, em determinadas circunstâncias, ao desenvolvimento de uma doença inflamatória (DC), e noutras, à aparente prevenção da mesma (CU).^{4,5}

O tabaco constitui, por si só, um grande obstáculo à total compreensão destes mecanismos. O fumo do tabaco contém mais de 4500 compostos químicos, muitos dos quais reconhecidos pela sua toxicidade ou pela sua influência no sistema imunológico.⁶ De entre estes, a nicotina, o monóxido de carbono (CO) e o óxido de nitrogénio são reconhecidos pelas suas capacidades imunomoduladoras, podendo desempenhar um papel fundamental na patogénese da DII; apesar deste facto, estes não serão, com certeza, os únicos compostos a ter um papel chave neste mesmo processo.⁶

Neste trabalho são revistos os dados epidemiológicos relativos aos efeitos do tabaco como um fator ambiental com influência na patogénese da CU e DC, assim como aos efeitos deste agente no curso clínico destas doenças. Numa segunda parte são descritos alguns resultados de estudos em modelos animais, em que se simulou a exposição ao tabaco de forma a explorar os mecanismos celulares e moleculares que explicam a relação entre o tabagismo e a mucosa intestinal.

Métodos

Com o objetivo de rever os dados epidemiológicos e experimentais relativos aos efeitos do tabaco como um fator ambiental com influência na patogênese e curso clínico da CU e DC, foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, combinando as seguintes palavras-chave: *inflammatory bowel disease, crohn's disease, ulcerative colitis, smoking, tobacco products, tobacco* e *tobacco use disorder*. A pesquisa foi limitada a trabalhos publicados entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2013, tendo também sido estipulados os seguintes limites: estudos realizados em humanos ou animais, publicados em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos editoriais, artigos de opinião e todos os artigos que após a leitura do título, *abstract* ou leitura integral, não iam de encontro ao tema pretendido. Foram também integradas na pesquisa publicações referenciadas em artigos selecionados, que foram consideradas relevantes para o enriquecimento deste trabalho. Findado este processo, foram utilizados 70 artigos para a elaboração desta monografia.

Resultados

O tabaco e a Colite Ulcerosa

É parte integrante do conhecimento médico geral atual a noção de que o tabagismo exerce um efeito protetor na CU, assim como o facto de esta patologia afetar predominantemente não fumadores e ex-fumadores.⁷ Diferentes estudos têm ajudado a corroborar estes dados, tendo a primeira meta-análise realizada para estudar esta associação revelado um *Odds Ratio* (OR) de 2,9 para a abstinência tabágica como um fator de risco para o desenvolvimento de CU.⁸ Está igualmente demonstrado um risco aumentado de desenvolver esta doença em ex-fumadores, quando em comparação com fumadores, apresentando um OR de 1,79. Evidenciou-se também uma associação dose-resposta, com um risco progressivamente reduzido de desenvolver CU para exposições progressivamente superiores ao tabaco.⁹ A grande maioria dos estudos realizados, até à data, apresentou um OR inferior a 1 quando ao comparar o tabagismo ativo com o nunca ter fumado, o que ajuda a fundamentar a associação protetora entre a exposição ao tabaco e a CU, estando o tabagismo ativo associado a uma redução média de 42% do risco de desenvolver esta patologia.⁹

O tabagismo exerce também um efeito benéfico na história da CU, verificando-se uma evolução mais benigna da doença em fumadores, quando em comparação com não fumadores,¹⁰ apresentando os primeiros taxas de agudizações, recidivas, hospitalizações e necessidade de terapêutica corticosteroide oral inferiores às dos segundos.¹¹ No que toca à necessidade de colectomia em pacientes com CU os resultados são já mais controversos, com estudos a relatar um risco inferior de colectomia em fumadores quando ao compará-los com não fumadores,^{11,12} contrapostos por outros que não suportam esta mesma associação.¹³ O tabagismo parece ter-se revelado um fator protetor também para a extensão proximal da doença¹⁴ e para o desenvolvimento de pancolite,² não sendo, no entanto, estes achados consensuais.¹⁵ Em sintonia com estes dados, foi relatada uma melhoria dos sintomas e uma evolução mais favorável da doença em ex-fumadores que retomam os hábitos tabágicos, estando a cessação tabágica associada a uma exacerbação do quadro e a retoma dos hábitos tabágicos associada a alívio sintomático.²

Os hábitos tabágicos aparentam também demonstrar efeitos benéficos no que toca à propensão para desenvolver outras características clínicas associadas à CU, podendo exercer um efeito preventivo no desenvolvimento de colangite esclerosante primária ou pouchite, após proctocolectomia e realização de anastomose ileoanal com bolsa ileal.^{16,17}

Uma questão relevante, e já algo investigada, prende-se com a possibilidade de existir uma influência do género no efeito do tabaco na história natural da CU, tendo-se constatado que o tabagismo ativo atrasava o *onset* da doença em homens, mas não em mulheres,¹⁸ e que, por outro lado, a apresentação da doença nos anos subsequentes à cessação tabágica era mais exuberante nos homens, do que nas mulheres.¹⁸ Estes dados sugerem uma modulação dos efeitos do tabaco pelo género, com desvantagem para o sexo feminino.

Outra questão importante prende-se com os efeitos da exposição ao tabaco durante o desenvolvimento fetal e a fumo passivo durante o crescimento da criança. Uma meta-análise de 13 estudos veio demonstrar que, contrariamente ao expectável, não é constatada uma associação significativa entre a exposição a fumo passivo durante a infância e o desenvolvimento de CU.¹⁹ Estes resultados poderão ser explicados por uma eventual associação dose-resposta, que ditaria esta exposição como não sendo suficiente para o

despoletar de um efeito protetor para a CU. Os estudos desta meta-análise, pelo seu número reduzido e heterogeneidade, revelaram-se insuficientes para permitir chegar a uma conclusão definitiva no que toca à relação entre a exposição ao tabaco durante o desenvolvimento fetal e o desenvolvimento de CU.¹⁹

Importa relevar o facto de que nem todos os estudos realizados até então sejam consensuais no que toca à demonstração dos efeitos benéficos do tabagismo na CU.^{20,21}

Relativamente à influência do tabaco em famílias geneticamente predispostas ao desenvolvimento de DII, está comprovada uma elevada concordância nas famílias entre os hábitos tabágicos e o fenótipo da DII, com o tabagismo associado à DC e a abstenção tabágica associada à CU.² Poderá especular-se que, nas famílias expostas ao tabaco, a ausência de CU se possa dever não só ao efeito protetor do tabaco, mas também ao risco aumentado de desenvolver DC pela exposição repetida.² Um estudo que analisou 339 pares de gémeos com DII, dos quais 89 eram discordantes para os hábitos tabágicos, pretendeu avaliar se o tabagismo determina o fenótipo da DII (DC vs. CU) em indivíduos com suscetibilidade genética semelhante.²² A conclusão foi de que 23 dos 89 pares eram discordantes também para o fenótipo da DII e que, em 21 destes, a DC ocorria em fumadores e a CU em não fumadores, sugerindo que o consumo tabágico poderá atuar como um *trigger* para diferentes fenótipos, em indivíduos geneticamente predispostos ao desenvolvimento de DII.

A terapêutica nicotínica e a cessação tabágica na CU

Diferentes formulações de nicotina foram já utilizadas como medidas terapêuticas em pacientes com CU, como pastilhas de nicotina, adesivos para libertação de nicotina por via transdérmica, cápsulas orais de libertação prolongada e enemas de nicotina.² Estas vias de administração apresentam diferentes características, como diferentes capacidades de indução de uma concentração sanguínea de nicotina aproximada à provocada pelo tabagismo ativo e um diferente número de efeitos adversos.

Estudos não controlados revelaram benefícios na utilização de pastilhas de nicotina em ex-fumadores com CU ativa.^{23,24} Por sua vez, a administração de nicotina por via transdérmica revelou-se eficaz no controle das manifestações clínicas em pacientes com CU ativa leve a moderada.²⁵ No entanto, para ambas as situações, foi reportada uma baixa tolerância à terapêutica em pacientes que nunca haviam fumado. Outras vias de administração, como enemas de nicotina ou cápsulas de libertação prolongada, apresentam ainda resultados controversos ou ausência de benefício.^{26,27}

Um dos maiores obstáculos à utilização da terapêutica de nicotina prende-se com os seus efeitos adversos que, apesar de serem, por norma, modestos, chegam a ocorrer em mais de 50% dos casos. Estes incluem dermatite de contacto, náuseas, cefaleias, vertigens, perturbações do sono, estimulação do sistema nervoso central, suores, tremor e taquicardia, sendo mais evidentes em indivíduos que nunca fumaram.² Os não fumadores apresentam um menor número de efeitos adversos se forem expostos a uma dose inicial baixa de nicotina e, posteriormente, a doses progressivamente maiores, permitindo-lhes assim desenvolver uma tolerância significativa a estes efeitos.²⁸

Com os dados descritos acima, torna-se evidente que a cessação tabágica poderá levar a uma exacerbação do quadro de CU, com aumento da atividade da doença e agravamento dos sintomas. No entanto, é sabido que os hábitos tabágicos contribuem grandemente para o desenvolvimento de um amplo espectro de doenças, como doença vascular periférica,

doença coronária, doença pulmonar obstrutiva crónica, carcinoma pulmonar e mesmo carcinoma colo-retal.²

Devem, por isso, ser discutidos de forma aberta com o doente todos os riscos e benefícios de cessar o consumo tabágico, sendo no entanto evidente que, a longo prazo, os riscos de fumar suplantam os eventuais benefícios para o curso da CU, existindo hoje soluções terapêuticas eficazes no controlo de eventuais crises que se desenvolvam após a cessação tabágica.

O tabaco e a Doença de Crohn

A DC está já estabelecida como uma doença mais comum em fumadores, sendo a exposição ao tabaco um fator de risco importante para o desenvolvimento desta patologia.⁹ O tabagismo correlaciona-se também com um pior prognóstico, assim como com uma pior qualidade de vida nos doentes com DC.²⁹ Fumadores ativos com esta doença chegam a ter o dobro das recidivas,³⁰ com episódios de diarreia mais frequentes³¹ e dor mais severa,³² quando comparados com não fumadores. Destes fumadores ativos, aqueles com envolvimento ileal apresentam também um maior número de admissões hospitalares, assim como uma maior necessidade de recorrer a cirurgia de ressecção intestinal.³² A utilização de corticosteroides e imunomoduladores para controlo da doença é também maior em pacientes expostos a tabaco.³¹

Relativamente à localização da doença, os pacientes com DC limitada ao cólon poderão não apresentar esta correlação entre o tabagismo e um pior prognóstico, existindo, no entanto, evidências de que o risco de recidiva é significativamente maior em doentes sem envolvimento cólico,³³ independentemente dos hábitos tabágicos. Um estudo europeu veio, por sua vez, relatar uma maior proporção de envolvimento ileal e um menor envolvimento cólico em pacientes com DC que são fumadores ativos.³¹ É, portanto, expectável que a maior taxa de necessidade de tratamento cirúrgico seja maior em fumadores, precisamente pela maior taxa de envolvimento ileal.³⁰ Estes dados sugerem que os hábitos tabágicos possam exercer um efeito protetor ao nível do cólon quer na CU, quer na DC.²

Na DC, os efeitos deletérios do tabagismo manifestam-se como sendo dose-dependentes e mais marcados nas mulheres,³⁴ sendo o prognóstico particularmente desfavorável entre fumadores pesados.³⁵ Constatou-se que estes últimos (consumo de mais de 10 cigarros/dia) apresentam um maior risco de necessidade cirúrgica do que pacientes que nunca fumaram, aos 5 e aos 10 anos após o diagnóstico.³⁶ Reforçando esta noção, Seksik *et al* reportou uma atividade inflamatória intestinal durante o *follow-up* de 37% entre não fumadores, 46% entre fumadores que consumiam menos de 10 cigarros/dia e 48% entre fumadores pesados.³⁵

Os hábitos tabágicos foram também correlacionados com uma menor prevalência do comportamento inflamatório da doença, sugerindo que o consumo de tabaco condiciona a progressão para uma doença com um carácter mais agressivo, ou seja, com comportamento estenosante ou fistulizante.^{37,38}

É sempre importante ter em conta as origens étnicas das populações em estudo, pois estas podem condicionar diferentes fenótipos para a doença e diferentes suscetibilidades aos fatores de risco conhecidos. A título de exemplo, a população canadiana francesa apresenta uma maior tendência para o desenvolvimento de uma doença com fenótipo agressivo fistulizante do que outras populações caucasianas,³⁹ sendo que, neste grupo

populacional, a associação entre o tabagismo e a DC parece ser forte o suficiente para justificar implicações na abordagem ao paciente. Por outro lado, outras populações, como a de pacientes Judeus em Israel, não apresentam esta correlação entre o consumo de tabaco e a DC.⁴⁰

Apesar das terapêuticas biológicas e imunomoduladoras existentes, a ressecção intestinal continua a ser uma peça fundamental na gestão da doença em pacientes com DC, no entanto, após a ressecção cirúrgica “curativa”, a taxa de recorrência é manifestamente elevada, pelo que se têm vindo a propor diferentes algoritmos para a prevenção da mesma.⁴¹ É consensual que a cessação tabágica deve ser fortemente encorajada após a realização de cirurgia, existindo diferentes estudos a correlacionar fortemente o tabagismo com a recorrência pós-operatória na DC,⁴² tendo esta exposição sido confirmada como um fator de risco independente para a recorrência cirúrgica.³⁰ A recorrência pós-operatória é mais frequente em pacientes com doença ileal, sendo os efeitos nocivos do tabaco mais aparentes nestes pacientes.³³

Um estudo recente, o primeiro estudo prospetivo que pretendeu estudar os fatores associados à recorrência endoscópica na DC, identificou o tabagismo (particularmente em fumadores pesados) e a utilização de tiopurinas como sendo os únicos preditores independentes de recorrência pós-operatória, definida como recorrência de manifestações clínicas e/ou identificação de um grau 3 ou 4 de Rutgeerts de recorrência endoscópica.⁴³ À luz destes dados, é contraposta a hipótese anteriormente formulada de que o efeito nocivo do tabaco em pacientes com DC poderia ser anulado pela utilização de imunomoduladores,³⁴ pois estes vieram revelar-se como fatores independentes.

Como descrito acima, os hábitos tabágicos levam a uma maior escalada terapêutica na DC (com corticoesteroides, imunomoduladores e cirurgia), no entanto, existem muito poucos trabalhos a analisar a influência do tabaco na resposta aos fármacos utilizados. Diferentes estudos tentaram analisar a eventual influência do tabaco na resposta ao infliximab (anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α) e, apesar dos dados iniciais apontarem para o facto do tabagismo ativo diminuir a resposta a uma infusão única deste fármaco,^{44,45} estudos posteriores e de maiores dimensões falharam repetidamente em encontrar evidências desta correlação.^{46,47} Um estudo espanhol avaliou a relação entre o tabaco e a resposta às tiopurinas, não tendo também sido encontrada evidência de qualquer influência dos hábitos tabágicos na resposta a esta terapêutica.⁴⁸

Influência da exposição ao tabaco na mucosa intestinal

Atualmente existem diferentes modelos animais que permitem analisar os efeitos do tabaco ao nível da mucosa intestinal saudável. No entanto, os resultados das experiências realizadas têm vindo a revelar-se contraditórios. Este facto dever-se-á aos diferentes métodos utilizados para simular a exposição ao tabaco e às diferentes respostas no cólon e no intestino delgado à mesma exposição.³ Contudo, estes estudos revestem-se de uma grande utilidade, pois permitem a análise da interação entre os componentes do tabaco e o intestino a um nível celular e molecular.

Células inflamatórias e mediadores

No que a estes modelos diz respeito, há um consenso de que o fumo do tabaco e a exposição nicotínica não causam danos histológicos ou macroscópicos, nem inflamação na mucosa intestinal, sendo a esmagadora maioria dos autores incapazes de demonstrar a existência de algum impacto significativo na atividade da mieloperoxidase cólica (MPO),

que constitui um marcador de infiltração linfocitária,⁴⁹⁻⁵² tendo apenas um estudo demonstrado um aumento modesto da atividade desta enzima.⁵³ A inalação isolada de CO, um componente importante do tabaco, também não causou dano cólico ou provocou alterações na atividade da MPO.⁵⁴

Não obstante, foi posto em evidência o recrutamento de diversos tipos celulares para as placas de Peyer destes modelos animais, como células dendríticas, células T CD4+, células T CD8+ e células T reguladoras, apesar da ausência de correlação destes achados com a ocorrência de dano tecidual. É avançada a hipótese de que populações de células toleragênicas (como as células T reguladoras) e células inflamatórias efetoras atinjam um novo equilíbrio sem a indução de inflamação.⁵⁵ Em sintonia com estes achados, as quimiocinas das placas de Peyer CCL9 e CCL20, envolvidas na quimiotaxia de células do sistema imunológico, demonstraram estar aumentadas em ratinhos expostos ao fumo do tabaco.⁵⁵

Nem o fumo do tabaco, nem a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) isolada, outro componente estudado do tabaco, revelaram ter qualquer efeito na produção de IgA intestinal no intestino normal.^{55,56}

Existem relativamente poucos dados referentes ao efeito do fumo do tabaco nos níveis de citocinas intestinais. Foi descrito um efeito díspar após a administração de nicotina, com diminuição de interleucina (IL) -2 no cólon e um aumento de IL-6 e diminuição de IL-10 no jejuno.⁵⁷ Num estudo posterior, a diminuição de IL-10 foi confirmada nas placas de Peyer ileais após a exposição a tabaco, permanecendo, no entanto, os níveis de citocinas pró-inflamatórias inalterados.⁵⁵ Foi também reportada uma diminuição significativa dos níveis das citocinas inflamatórias IL-1 β e fator de necrose tumoral (TNF) - α na mucosa cólica dos ratinhos após tratamento com nicotina.⁵⁸ De uma forma geral, os dados apresentados sugerem que a exposição ao fumo do tabaco e à nicotina leva a uma diminuição da citocina anti-inflamatória reguladora IL-10 no intestino delgado, enquanto no cólon, esta vai atenuar os níveis de citocinas inflamatórias.

Os dados referentes às alterações da expressão de eicosanóides são inconsistentes e altamente dependentes do modelo de exposição ao fumo utilizado. Nalguns estudos, a nicotina revelou-se capaz de induzir uma redução da produção de prostaglandina E2 (PGE2) no jejuno, não demonstrando evidência de qualquer efeito na PGE2 no cólon.^{50,51,57} Contudo, outros estudos relataram um aumento das concentrações de PGE2 e do leucotrieno B4 (LTB4) no cólon após exposição a fumo.^{52,53,59}

Barreira mucosa e epitélio

Verschuere *et al* optou por investigar o epitélio associado a folículos (FAE) que cobre as placas de Peyer murinas, pois este é considerado o primeiro local afetado na DC.^{60,61} Após exposição a fumo do tabaco, foi observado, nestes locais, um aumento do índice apoptótico; por outro lado, o epitélio viloso vizinho do íleo não denotou aumento dos índices apoptóticos. Estes dados sugerem que este FAE é mais suscetível à apoptose induzida por fumo do tabaco do que o epitélio absorptivo.⁵⁵ Um estudo posterior não denotou qualquer alteração nos índices apoptóticos no cólon após exposição ao tabaco, o que reforça a ideia de que o cólon é menos suscetível aos efeitos nefastos do tabagismo.^{59,62}

A terapêutica nicotínica não demonstrou afetar a expressão de somatostatina ou da mucina MUC2, quer no jejuno, quer no cólon. Os efeitos noutros constituintes da barreira

revelaram-se divergentes: com a nicotina a induzir o aumento da expressão do *intestinal trefoil factor* (ITF) no cólon e a não provocar alterações na expressão jejunal de ITF.⁴⁹

Stress oxidativo

O dano e a inflamação intestinal estão associados a stress oxidativo causado por espécies reativas de oxigénio (ROMs) como o superóxido e as N-cloraminas. As ROMs são produzidas por diversas vias bioquímicas que envolvem diferentes enzimas, incluindo a xantina oxidase (XO) e a síntase induzida pelo óxido nítrico (iNOS). Por outro lado, os sistemas antioxidantes incluem a dismutase do superóxido (SOD) e moléculas antioxidantes de baixo peso molecular, como a glutatona reduzida (GSH), que funcionam como eliminadoras de radicais livres e são citoprotetoras contra o dano oxidativo.³ Em condições homeostáticas, existe um equilíbrio delicado entre efeitos oxidantes e antioxidantes, podendo o fumo do tabaco interferir neste equilíbrio de diferentes maneiras.

Para além de mediar vias de produção de ROMs endógenos, o fumo do tabaco inclui, ele próprio, elevadas concentrações de ROMs como o óxido nítrico e o superóxido, na fase gasosa, e radicais-semiquinona, na fase particulada. Contém também iões metálicos, como o ferro, que permitem a transformação do peróxido de hidrogénio no radical hidroxilo, que constitui um componente altamente reativo.⁶³

A exposição a fumo do tabaco ou a nicotina não levou a alterações na produção de ROMs no cólon ou na atividade da XO ou iNOS cólicas; por outro lado, no jejuno verifica-se um aumento da atividade da iNOS após exposição a nicotina, apontando provavelmente para um aumento da produção de óxido nítrico e um elevado stress oxidativo no intestino delgado.^{50,52,53} Os níveis de GSH no cólon não se alteraram após a exposição ao fumo, estando, no entanto, a atividade da SOD cólica diminuída de forma significativa.^{52,53} Estes dados podem implicar uma diminuição da capacidade de limpeza de radicais livres por parte do cólon após a exposição ao tabaco, tornando-o mais suscetível ao dano oxidativo celular.

Colite experimental

Muitos dos estudos que permitiram chegar a estas conclusões, relativas a alterações verificadas na mucosa intestinal normal, tiveram como finalidade primária avaliar o impacto do tabaco na mucosa intestinal já com um processo inflamatório instalado, através da indução química ou genética de uma colite em modelos animais. Estes desenvolvem assim um processo inflamatório que se pode assemelhar mais a uma CU ou a uma DC, dependendo do método de indução utilizado.³

Nestes modelos de colite experimental, os resultados são significativamente incongruentes entre si, com estudos a apontar para um efeito benéfico do tabaco na inflamação intestinal e vice-versa, mesmo em modelos com características semelhantes,^{3,64-67} o que dificulta profundamente conclusões definitivas. Para além disso, o facto de nenhum destes modelos recriar, a 100%, um processo inflamatório com características de CU ou DC, dificulta ainda mais qualquer tipo de ilações.

Discussão

Antes de tirar conclusões acerca dos dados epidemiológicos que relacionam o tabaco com a DC e a CU, devemos ter sempre em conta o significativo número de vieses aos quais os estudos em causa estão sujeitos, nomeadamente no que toca às diferentes metodologias de análise utilizadas, aos erros de medição e à falta de verificação dos dados reportados pelos indivíduos participantes durante a anamnese dos hábitos tabágicos. A não uniformização daquilo que define diferentes tipos de hábitos tabágicos (leve, moderado e pesado; tipo de tabaco consumido; entre outros aspetos) revela outra fraqueza evidente destes estudos.² Outra questão prende-se com o facto de algumas etnias apresentarem fenótipos de DII diversos, existindo diferentes tipos de resposta aos hábitos tabágicos, ou mesmo uma completa ausência de correlação entre estes e a DII,^{39,40} sendo este facto ignorado no desenho de uma maioria dos estudos. Apesar destas limitações, os dados apresentados permitem diversas ilações.

O tabagismo está claramente associado a um efeito protetor na CU, com uma menor incidência entre fumadores.⁷ Após o início da doença, pacientes com CU que fumam apresentam um curso clínico mais indolente quando em comparação com não fumadores ou ex-fumadores.¹⁰ Curiosamente, estes efeitos benéficos do tabagismo revelaram-se mais evidentes em homens,¹⁸ sugerindo uma eventual modulação dos efeitos do tabaco pelo ambiente hormonal do indivíduo, com desvantagem para o género feminino. A terapêutica nicotínica poderá revelar-se eficaz na gestão da CU em casos selecionados,²³⁻²⁵ sendo que muitas vezes os efeitos adversos destes tratamentos levam a uma baixa tolerância aos mesmos.² No que à DC diz respeito, esta é por sua vez uma doença mais frequente em fumadores do que em não fumadores, surgindo o tabagismo ativo como um fator de risco relevante para o desenvolvimento desta patologia.⁹ Os hábitos tabágicos prejudicam também a história natural da DC, com uma maior probabilidade de desenvolvimento de complicações, recidivas, necessidade de cirurgia e recorrência pós-cirúrgica.³¹⁻³³ Este curso adverso da doença com a exposição ao tabaco é mais evidente em fumadores pesados e em mulheres,³⁴ reforçando a noção de que as hormonas sexuais terão um papel central na suscetibilidade aos efeitos adversos do tabaco.

No entanto, o efeito deletério do tabaco na DC parece não ser uniforme para todos os pacientes, nem em todos os cenários clínicos. É provável que, por exemplo, as diferentes suscetibilidades entre certas etnias^{39,40} se justifiquem pela existência de diferentes suscetibilidades genéticas aos efeitos do tabaco. Contudo, mais curioso ainda é o facto de o tabaco aparentar ser menos nefasto para o cólon do que para o íleo, não sendo clara a correlação entre o tabagismo e um pior prognóstico na DC limitada ao cólon,³³ quando por outro lado o consumo de tabaco agrava de forma evidente a DC ileal.³² Estes dados sugerem que os hábitos tabágicos possam exercer um efeito protetor ao nível do cólon, quer na CU, quer na DC.³⁰ A questão central poderá então prender-se não tanto com o diferente efeito do tabaco nas duas doenças, mas mais com uma dualidade de efeitos do tabaco dependente da localização da doença (cólon vs. intestino delgado).

Os numerosos estudos descritivos e epidemiológicos acerca da relação entre o tabagismo ativo e a DC ou CU contrastam com o reduzido número de estudos que se debruça sobre os mecanismos celulares e moleculares desencadeados na mucosa intestinal após a exposição ao tabaco. Um dos principais problemas com que se deparam os grupos dedicados à investigação da interação entre o tabaco e o intestino é a dificuldade em encontrar um modelo adequado para a análise dos processos patofisiológicos. No que a estudos humanos diz respeito, estes apresentam uma superior complexidade, sendo mais

difícil conseguir um bom desenho do estudo, para que lhe possa ser atribuída uma validade significativa e universal.³ Estudos *in vitro*, com a administração de constituintes do tabaco a células intestinais isoladas, apesar de mais facilmente controlados, afastam-se da realidade clínica, sendo necessário interpretar os resultados à luz das suas limitações.³ Por último, os modelos animais apresentam uma oportunidade de estudar estes efeitos *in vivo*, em condições mais controláveis do que nos estudos humanos. A maior dificuldade destes últimos prende-se com a reprodução a 100% dos efeitos do tabagismo ativo humano, existindo diferentes sistemas de exposição a fumo de tabaco, e com o facto de haver um número significativo de estudos que apenas analisam o efeito de compostos isolados com a utilização de diferentes vias de administração dos mesmos (inalação, via subcutânea, intraperitoneal, entre outras),³ o que dificulta ainda mais a comparação entre os resultados dos diferentes trabalhos e a extrapolação destes para um contexto clínico. Seria, portanto, de elevada utilidade, a criação de um método estandardizado de experimentação.

Os dados apresentados dos estudos em modelos animais parecem demonstrar que o tabaco gera uma maior suscetibilidade a eventos que levem a inflamação no intestino delgado, ao torná-lo menos toleragénico, nomeadamente com o recrutamento de células inflamatórias para as placas de Peyer⁵⁵ e com uma redução na produção de IL-10,^{55,57} uma importante citocina anti-inflamatória. Para além disso, verificou-se, também no intestino delgado, uma redução da PGE2,^{50,51,57} um eicosanóide importante para a proteção da mucosa intestinal, e um aumento da atividade da iNOS,^{50,52,53} levando a um aumento do stress oxidativo nesta parte do intestino. No cólon, por outro lado, o ambiente de citocinas aparenta ser mais favorável, constatando-se uma diminuição das concentrações de diferentes mediadores pró-inflamatórios, como a IL-1 β e o TNF- α .⁵⁸ O aumento da concentração de ITF,⁴⁹ cujo papel é amplificar a capacidade de regeneração da mucosa, desempenha também um papel protetor neste segmento. O único dado que aponta para algum dano potencial do tabagismo no cólon é a diminuição da atividade da SOD,^{52,53} enzima importante para a “limpeza” de ROMs.

É portanto lícito concluir que, de uma forma geral, o tabaco aparenta ter um efeito favorável no cólon, com uma maioria dos efeitos de carácter toleragénico. No intestino delgado, este efeito aparenta já ser fortemente deletério, com um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de um processo inflamatório.

No passado, chegaram a ser formuladas diferentes hipóteses acerca do duplo efeito do tabaco na DC e na CU. Foi postulado que este se poderia dever a características intrínsecas do processo patológico (resposta Th1 na DC *vs.* resposta Th2 na CU).⁶⁴ Outros autores, por sua vez, atribuíram as diferentes respostas ao tabaco a uma predisposição genética variável entre os indivíduos, que levaria a diferentes formas de metabolizar os constituintes do mesmo, gerando efeitos distintos.^{68,69} Uma terceira hipótese, que vai ao encontro dos dados, quer epidemiológicos, quer experimentais, apresentados neste trabalho, defende que não é a DII em causa, mas antes a sua localização, que vai determinar o efeito do tabaco:³ com a doença do intestino delgado a ser negativamente influenciada pelo tabagismo, e com um atenuar dos estados pró-inflamatórios no cólon com a exposição a este agente. Não obstante, será necessária mais investigação no futuro, de forma a confirmar, em definitivo, esta dualidade de efeitos.

Declaração de Conflitos de Interesses

Não existiram quaisquer conflitos de interesses na realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Bernstein CN, Fried M, J.H. K, et al. Inflammatory bowel disease: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2009.
2. Bastida G, Beltran B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. World journal of gastroenterology : WJG 2011;17:2740-7.
3. Verschuere S, De Smet R, Allais L, Cuvelier CA. The effect of smoking on intestinal inflammation: what can be learned from animal models? Journal of Crohn's & colitis 2012;6:1-12.
4. Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? World journal of gastroenterology : WJG 2007;13:2150-2.
5. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. Inflammatory bowel diseases 2004;10:848-59.
6. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al] 2008;57:497-503.
7. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. British medical journal 1982;284:706.
8. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Digestive diseases and sciences 1989;34:1841-54.
9. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clinic proceedings 2006;81:1462-71.
10. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. European journal of gastroenterology & hepatology 2004;16:1153-9.
11. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? World journal of gastroenterology : WJG 2007;13:6134-9.
12. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best practice & research Clinical gastroenterology 2004;18:481-96.
13. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology 2001;96:2113-6.
14. Samuelsson SM, Ekbohm A, Zack M, Helmick CG, Adami HO. Risk factors for extensive ulcerative colitis and ulcerative proctitis: a population based case-control study. Gut 1991;32:1526-30.
15. Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. Inflammatory bowel diseases 2004;10:731-6.
16. Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: a case-control study. Gastroenterology 1996;110:1496-502.
17. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Gut 1996;38:362-4.
18. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2004;2:41-8.
19. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. The American journal of gastroenterology 2008;103:2382-93.
20. Roth LS. Predictors of disease severity in ulcerative colitis patients from Southwestern Ontario. World Journal of Gastroenterology 2010;16:232.

21. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:371-83.
22. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:21-5.
23. Perera DR, Janeway CM, Feld A, Ylvisaker JT, Belic L, Jick H. Smoking and ulcerative colitis. *British medical journal* 1984;288:1533.
24. Watson JP, Lewis RA. Ulcerative colitis responsive to smoking and to nicotine chewing gum in a patient with alpha 1 anti-trypsin deficiency. *Respiratory medicine* 1995;89:635-6.
25. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1997;126:364-71.
26. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Leighton JA, et al. Nicotine tartrate liquid enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis unresponsive to first-line therapy: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11:663-71.
27. Angulo P, Bharucha AE, Jorgensen RA, et al. Oral nicotine in treatment of primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *Digestive diseases and sciences* 1999;44:602-7.
28. Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Masterson JG, Rhodes J. Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology* 1991;105:63-8.
29. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Digestive diseases* 2010;28:411-7.
30. Nos P, Domenech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary? *World journal of gastroenterology : WJG* 2011;17:3567-74.
31. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, et al. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? *European Collaborative IBD Study Group. Inflammatory bowel diseases* 1998;4:182-6.
32. Holdstock G, Savage D, Harman M, Wright R. Should patients with inflammatory bowel disease smoke? *British medical journal* 1984;288:362.
33. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13:1403-11.
34. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31.
35. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009;15:734-41.
36. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992;33:779-82.
37. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7.
38. Lakatos P-L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15:3504.
39. Bhat M, Nguyen GC, Pare P, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of inflammatory bowel disease in French Canadians: comparison with a large North American repository. *The American journal of gastroenterology* 2009;104:2233-40.
40. Ben-Horin S, Avidan B, Yanai H, Lang A, Chowers Y, Bar-Meir S. Familial clustering of Crohn's disease in Israel: prevalence and association with disease severity. *Inflammatory bowel diseases* 2009;15:171-5.

41. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009;15:1583-90.
42. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2005;11:3971-9.
43. Cortés X, Zabana Y, Paredes J, et al. Azathioprine and smoking habits are the only predictors of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease: Results of a prospective study. *Journal Crohn Colitis* 2010:S64.
44. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-13.
45. Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003;17:1451-7.
46. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:2357-63.
47. Orlando A, Colombo E, Kohn A, et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005;37:577-83.
48. Domenech E, Carrion S, Garcia-Planella E, et al. Smoking status and response to thiopurines in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17:971-5.
49. Eliakim R, Fan QX, Babyatsky MW. Chronic nicotine administration differentially alters jejunal and colonic inflammation in interleukin-10 deficient mice. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14:607-14.
50. Eliakim R, Karmeli F, Cohen P, Heyman SN, Rachmilewitz D. Dual effect of chronic nicotine administration: augmentation of jejunitis and amelioration of colitis induced by iodoacetamide in rats. *International journal of colorectal disease* 2001;16:14-21.
51. Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M, et al. Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. *Gut* 1994;35:247-51.
52. Guo X, Ko JK, Mei QB, Cho CH. Aggravating effect of cigarette smoke exposure on experimental colitis is associated with leukotriene B(4) and reactive oxygen metabolites. *Digestion* 2001;63:180-7.
53. Guo X, Wang WP, Ko JK, Cho CH. Involvement of neutrophils and free radicals in the potentiating effects of passive cigarette smoking on inflammatory bowel disease in rats. *Gastroenterology* 1999;117:884-92.
54. Takagi T, Naito Y, Mizushima K, et al. Inhalation of carbon monoxide ameliorates TNBS-induced colitis in mice through the inhibition of TNF-alpha expression. *Digestive diseases and sciences* 2010;55:2797-804.
55. Verschuere S, Bracke KR, Demoor T, et al. Cigarette smoking alters epithelial apoptosis and immune composition in murine GALT. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2011;91:1056-67.
56. Benson JM, Shepherd DM. Aryl hydrocarbon receptor activation by TCDD reduces inflammation associated with Crohn's disease. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2011;120:68-78.
57. Eliakim R, Karmeli F. Divergent effects of nicotine administration on cytokine levels in rat small bowel mucosa, colonic mucosa, and blood. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2003;5:178-80.
58. Van Dijk JP, Madretsma GS, Keuskamp ZJ, Zijlstra FJ. Nicotine inhibits cytokine synthesis by mouse colonic mucosa. *European journal of pharmacology* 1995;278:R11-2.

59. Liu ES, Ye YN, Shin VY, Wu WK, Wong BC, Cho CH. Interaction of cigarette smoking with cyclooxygenase-2 on ulcerative colitis-associated neoplasia in mice. *Cancer investigation* 2007;25:750-7.
60. Fujimura Y, Kamoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Gut* 1996;38:724-32.
61. Rickert RR, Carter HW. The "early" ulcerative lesion of Crohn's disease: correlative light- and scanning electron-microscopic studies. *Journal of clinical gastroenterology* 1980;2:11-9.
62. Liu ES, Ye YN, Shin VY, et al. Cigarette smoke exposure increases ulcerative colitis-associated colonic adenoma formation in mice. *Carcinogenesis* 2003;24:1407-13.
63. Faux SP, Tai T, Thorne D, Xu Y, Breheny D, Gaca M. The role of oxidative stress in the biological responses of lung epithelial cells to cigarette smoke. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 2009;14 Suppl 1:90-6.
64. Galitovskiy V, Qian J, Chernyavsky AI, et al. Cytokine-induced alterations of alpha7 nicotinic receptor in colonic CD4 T cells mediate dichotomous response to nicotine in murine models of Th1/Th17- versus Th2-mediated colitis. *Journal of immunology* 2011;187:2677-87.
65. Sykes AP, Brampton C, Klee S, Chander CL, Whelan C, Parsons ME. An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]* 2000;49:311-9.
66. Galeazzi F, Blennerhassett PA, Qiu B, O'Byrne PM, Collins SM. Cigarette smoke aggravates experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 1999;117:877-83.
67. Ko JK, Cho CH. The diverse actions of nicotine and different extracted fractions from tobacco smoke against hapten-induced colitis in rats. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2005;87:285-95.
68. McGilligan VE, Wallace JM, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2007;13:108-15.
69. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunological reviews* 2005;206:296-305.

Agradecimentos

Não poderia terminar a redação deste documento sem deixar de agradecer àqueles que, de uma forma, ou de outra, contribuíram para que eu pudesse chegar ao final deste percurso na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

À Dr.^a Elisabete Barbosa, pela orientação prestada ao longo da elaboração deste trabalho. Obrigado pela permanente disponibilidade e paciência, pela confiança, pelo conhecimento transmitido e constante boa-disposição.

Aos meus pais, pelo investimento feito em mim, por me terem ensinado a distinguir o certo do errado e por me terem permitido ser aquilo que sou hoje. Aos meus tios e avós, por me ensinarem o significado de família. Agradeço também aos meus irmãos, Inês e Miguel, e ao meu primo, Guilherme, por me mostrarem que o futuro terá ainda mais brilho do que eu poderia ter imaginado. Aos meus amigos, pelo apoio e toda a felicidade proporcionada, sem os quais todos os obstáculos seriam maiores.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, uma das minhas escolas, por me ter permitido adquirir as ferramentas que me ajudam, e ajudarão sempre, ao longo da vida.

Termino agradecendo a todos aqueles que partilharam comigo os últimos seis anos, por me terem feito acreditar que a cor do céu é, na realidade, o amarelo.

Obrigado

ANEXOS

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.

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.

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. 9thedition. 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, Schomöll 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.