

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

QUAIS LESÕES APRESENTAM MAIOR RISCO DE EVOLUÇÃO PARA CARCINOMAS COLORRETAIS: AS SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS OU AS DEPRIMIDAS?

Artur Adolfo Parada , Filadelfio Euclides Venco, Miguel Reynaldo Varca-Neto, Matheus Degiovani, Roberto El Ibrahim, Paula Bechara Polett, Helcio Pedrosa Brito, Stella Karina Marchioro, Heloisa de Fátima Sare , Osvaldo Malafaia

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4272>

Submetido em: 2022-06-14

Postado em: 2022-06-14 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

QUAIS LESÕES APRESENTAM MAIOR RISCO DE EVOLUÇÃO PARA CARCINOMAS COLORRETAIS: AS SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS OU AS DEPRIMIDAS?

Which lesions are at higher risk of developing colorectal carcinomas: superficially elevated serrated lesions or depressed lesions?

Artur Adolfo **PARADA**^{1,3}, Filadelfio Euclides **VENCO**³,
Miguel Reynaldo **VARCA-NETO**³, Matheus **DEGIOVANI**³,
Roberto El **IBRAHIM**³, Paula Bechara **POLETTI**³, Helcio Pedrosa **BRITO**³, Stella
Karina **MARCHIORO**¹, Heloisa de Fátima **SARE**¹, Osvaldo **MALAFIA**^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ²Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba PR, Brasil; ³Serviço de Endoscopia Digestiva, Centro de Diagnóstico e Terapêutica Endoscópica de São Paulo, Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

ORCID

Artur Adolfo Parada - <https://orcid.org/0000-0002-3563-7998>

Filadelfio Euclides Venco - <https://orcid.org/0000-0002-2986-1053>

Miguel Reynaldo Varca-Neto - <https://orcid.org/0000-0001-9387-2059>

Matheus Degiovani - <https://orcid.org/0000-0002-8242-5314>

Roberto El Ibrahim - <https://orcid.org/0000-0002-9428-503X>

Paula Bechara Poletti - <https://orcid.org/0000-0001-9896-2176>

Helcio Pedrosa Brito: <https://orcid.org/0000-0003-4170-2247>

Stella Karina Marchioro - <https://orcid.org/0000-0002-7289-0554>

Heloisa de Fátima Sare - <https://orcid.org/0000-0002-8831-4914>

Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

Contribuição dos autores

Conceituação: Artur Adolfo Parada

Análise formal: Miguel Reynaldo Varca-Neto

Investigação: Stella Karina Marchioro, Heloisa de Fátima Sare

Metodologia: Filadelfio Euclides Venco, Helcio Pedrosa Brito

Administração do Projeto: Roberto El Ibrahim

Supervisão: Matheus Degiovani, Paula Bechara Poletti

Redação (Revisão e Edição): Osvaldo Malafaia

Correspondência:

Artur Adolfo Parada

E-mail: arturparada1@gmail.com

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Imagem



A) Lesão serrilhada hiperplásica superficialmente elevada.
B) Adenoma séssil serrilhado superficialmente elevado – neoplasia mucosa de baixo grau.
C) Lesão deprimida – neoplasia mucosa de alto grau

Mensagem central

As lesões superficiais devem ser as principais causas de lesões perdidas na colonoscopia. Aquelas serrilhadas superficialmente elevadas e as deprimidas fazem parte deste grupo e apresentam dificuldades maiores de serem diagnosticadas.

Perspectiva

Nas lesões serrilhadas superficialmente elevadas e ressecadas por colonoscopia diagnosticam-se poucas neoplasias mucosas de alto grau e nenhum carcinoma invasivo para a submucosa. Nas lesões deprimidas observa-se significativamente mais neoplasias de alto grau e carcinomas invadindo a submucosa do que nas serrilhadas superficialmente elevadas.

RESUMO - Racional: Há ainda lesões que podem ser perdidas nas colonoscopias. Muitas delas poderiam ser serrilhadas superficialmente elevadas ou deprimidas. **Objetivo:** Comparar as características histopatológicas destas lesões e seus riscos para carcinoma invasivo para a submucosa. **Método:** Estudo retrospectivo, transversal, observacional comparando 217 lesões serrilhadas superficialmente elevadas com mais de 5 mm e ressecadas por colonoscopias (G1) com 558 lesões deprimidas (G2). **Resultados:** As 217 lesões do G1 foram encontradas em 12653 colonoscopias (1,7%) enquanto as 558 do G2 ocorreram dentre 36174 colonoscopias (1,5%). No G1, 63,4% eram mulheres e no G2 não houve predominância de gênero. O tamanho médio foi no G1, 16,2 mm e no G2, 9,2 mm ($p < 0,001$). G1 predominaram no cólon proximal e G2, no distal e reto ($p < 0,001$). No G1, ocorreram 214 (98,6%) neoplasias mucosas de baixo grau e três de alto grau (1,4%). Excluídos 126 pólipos hiperplásicos e considerados os 91 adenomas sésseis serrilhados, no G1 observou-se 88 (96,7%) neoplasias mucosas de baixo grau e três (3,3%) de alto grau, e no G2, 417 (74,7%) neoplasias mucosas de baixo grau 113 (20,3%) de alto grau e 28 (5,0%) adenocarcinomas invadindo a submucosa ($p < 0,001$). **Conclusões:** As lesões deprimidas apresentaram significativamente mais neoplasias mucosas de alto grau e carcinomas invasivos para a submucosa do que as serrilhadas superficialmente elevadas e mais do que os adenomas sésseis serrilhados superficialmente elevados. **DESCRITORES** - Colonoscopia. Programas de Rastreamento. Neoplasias. Colo. Pólipos.

ABSTRACT - Background: There are lesions that are still being missed in colonoscopy. Many of those could be superficially elevated serrated lesions or depressed ones. **Aim:** Compare the histopathological characteristics of these lesions and their risks for submucosal carcinoma. **Methods:** Retrospective, cross-sectional and observational study comparing 217 superficially elevated serrated lesions larger than 5 mm resected by colonoscopies (G1) with 558 depressed lesions (G2). **Results:** In G1, 217 lesions were found in 12653 colonoscopies (1,7%); in G2, 558 lesions in 36174 colonoscopies (1.5%). In G1 there were 63.4% of women and in G2 no gender

predominance. Average size was G1 with 16.2 mm and G2 with 9.2 mm ($p < 0.001$). G1 predominated on the proximal colon and G2 on the distal and rectum ($p < 0.001$). In G1 there were 214 low-grade intramucosal neoplasia (98,6%) and three high grade intramucosal neoplasia (1,4%). Excluding 126 hyperplastic polyps and considering 91 sessile serrated adenomas in G1, was observed 88 (96.7%) with low-grade intramucosal neoplasia and three (3.3%) high-grade intramucosal neoplasia; in G2, 417 low-grade intramucosal neoplasia (74,7%), 113 high-grade intramucosal neoplasia (20,3%) and 28 (5,0%) submucosal adenocarcinomas ($p < 0.001$).

Conclusion: Depressed lesions significantly had more high-grade intramucosal neoplasia and more invasive carcinomas for the submucosal layer than superficially elevated serrated lesions and more than superficially elevated sessile serrated adenomas.

KEYWORDS - Colonoscopy. Mass screening. Colorectal neoplasms. Colon. Polyps.

INTRODUÇÃO

A colonoscopia tem sido empregada em larga escala como exame de diagnóstico e nos programas de rastreamento do câncer colorretal. Mesmo com colonoscopias de alta qualidade e minuciosas ocorrem perda de lesões, principalmente as não-polipoides ou superficiais e no cólon proximal. As lesões superficialmente elevadas e adenomatosas são relativamente frequentes e mais difíceis de serem diagnosticadas do que as polipoides, porém, devido à sua maior vascularização e alterações na superfície, não são tão difíceis quanto as lesões deprimidas e as hoje chamadas lesões serrilhadas superficialmente elevadas (hiperplásicas ou adenomas sésseis serrilhados). Estas frequentemente se apresentam como lesões superficialmente elevadas, com mais de 5 mm, como pregas edemaciadas ou redundantes, frequentemente recobertas por muco, com aspecto nublado, com bordas mal definidas, com a mesma coloração da mucosa adjacente e com pequenos vasos dilatados e espiralados^{1,7,9,13}, que chamamos de “lesão Batman”. Os pequenos pontos escuros e o padrão de criptas estelar aberto (tipo IIO), visualizados com aparelhos com narrow band image (NBI) ou com corantes e com aparelhos de alta resolução ou magnificação de imagem, parecem indicar as dilatações dos orifícios das criptas acima da camada muscular da mucosa ao exame histológico dos adenomas sésseis serrilhados (ASS)²¹. O padrão da superfície e o padrão vascular são utilizados nas classificações mais modernas das lesões colorretais, como na Classificação Japanese NBI Expert Team - JNET, em que as lesões serrilhadas superficialmente elevadas, sem displasias ou câncer, são classificadas como do tipo I²⁸.

Muitos estudos sugerem que os carcinomas de intervalo, ou seja, aqueles diagnosticados antes da realização de uma colonoscopia dentro do prazo recomendado nas diretrizes (em geral entre 3-5 anos), são mais proximais do que distais e que não foram diagnosticados provavelmente, dentre vários fatores, por se desenvolverem a partir de lesões superficiais ou que não foram adequadamente ressecadas^{10,21,25,26}. Estas lesões perdidas podem ser superficialmente elevadas (IIA), superficialmente planas (IIB), como as serrilhadas, ou superficialmente deprimidas (IIC, IIC+IIA ou IIA+IIC)^{15,20}.

Atualmente as lesões serrilhadas são subdivididas pela Organização Mundial de Saúde em pólipos hiperplásicos, adenomas sésseis serrilhados, adenomas serrilhados tradicionais e pólipos mistos. Estes subtipos em geral são identificados pelas características arquiteturais e citológicas, pela localização no cólon e pela

extensão e localização da zona proliferativa. Praticamente todas as lesões superficialmente elevadas e serrilhadas são hiperplásicas ou adenomas sésseis serrilhados^{25,30}.

Nos últimos anos as lesões serrilhadas passaram a ser consideradas como uma das importantes vias da carcinogênese colorretal, podendo representar, segundo vários autores, de 6,0 a 30% do total dos carcinomas colorretais; porém, não se sabe ainda ao certo qual a porcentagem de cada via nesta carcinogênese^{2,12,25}. Contudo, apresentam potencial, ainda a ser definido, de evoluir para câncer invasivo, com perfil molecular diferente entre si e dos carcinomas em adenomas convencionais^{2,6,7,25,31,32}. É referido alto risco de câncer em ASS nos pacientes com síndrome poliposa serrilhada¹³ e nos idosos com componentes sésseis ou protrusos associados à ASS^{18,21}.

Na prática clínica as lesões serrilhadas acima do sigmoide ou mais proximais, com mais de 5 mm, devem ser ressecadas e podem ser consideradas adenomas sésseis serrilhados mesmo que tenham sido relatadas como pólipos hiperplásicos^{1,5,13,25,29}.

Por outro lado, reconhecer lesões deprimidas durante as colonoscopias é muito importante porque podem ser invasivas, mesmo quando são muito pequenas. Precisamos ficar atentos às pequenas áreas com alteração da cor (um pouco avermelhadas, algumas pálidas ou descoloridas), pequenos pontos de sangramento, interrupção da rede capilar ou pequena deformação local. A utilização de corantes ou de aparelhos de alta resolução com cromoscopias digitais é mandatória. No Japão representam 2,3% de todas as lesões polipoides e não-polipoides do cólon e reto e 5,5% das lesões superficiais¹⁵. Apesar de prevalência relativamente baixa em relação a lesões polipoides e não-polipoides (67,4%, 29,9% e 2,7%), representaram 71,5% de 249 carcinomas com invasão da submucosa²⁰.

Com a utilização da colonoscopia em larga escala e com a ressecção das lesões passou-se cada vez mais a diagnosticar carcinomas precoces do cólon e reto. Quanto menores e mais superficiais as lesões que diagnosticarmos e ressecarmos mais nos aproximamos do entendimento da histogênese do câncer colorretal. As superficiais adenomatosas e pequenas apresentam índices baixíssimos de lesões malignas invasivas para a submucosa¹⁵. Lesões superficiais, principalmente as serrilhadas superficialmente elevadas e as deprimidas, provavelmente são as que mais passam despercebidas quando da realização de colonoscopias. As análises das características destas lesões podem gerar resultados interessantes obtidos a partir da comparação dos dois grupos em relação ao nosso entendimento da evolução das alterações citológicas e estruturais diagnosticadas e, em uma grande casuística, fornecer subsídios para tomada de decisões em procedimentos de ressecções e para orientações em programas de rastreamento visando a redução do número de lesões perdidas e conseqüentemente reduzindo os carcinomas de intervalo.

O objetivo deste estudo foi comparar as características histopatológicas de uma amostra de lesões superficialmente elevadas, com mais de 5 mm, que foram totalmente ressecadas por colonoscopias e diagnosticadas histologicamente como serrilhadas (hiperplásicas e adenomas sésseis serrilhados) com outra amostra de lesões deprimidas neoplásicas, de qualquer tamanho, e que também foram ressecadas por colonoscopias e seus riscos de evolução para câncer invasivo para a submucosa.

MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil, sob o número CAAE 1.433.052. É retrospectivo transversal horizontal que objetivava analisar um grupo de pacientes submetidos às ressecções endoscópicas de lesões superficialmente elevadas com 5,0 mm ou mais de diâmetros e com o diagnóstico histopatológico de lesão serrilhada (G1), comparando com outro grupo com o diagnóstico de lesões deprimidas, também ressecadas por colonoscopias (G2).

Foram avaliadas as lesões superficialmente elevadas com mais de 5 mm e com o diagnóstico histopatológico de lesões serrilhadas em peças de ressecções por colonoscopias realizadas entre janeiro de 2012 e maio de 2019 em 12653 exames, constituindo o G1, e lesões neoplásicas superficialmente deprimidas ressecadas em 36174 colonoscopias entre janeiro de 2006 e maio de 2019, constituindo o G2. Os pacientes foram selecionados do banco de dados do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital 9 de Julho, de São Paulo, SP, Brasil, onde trabalham 15 médicos especializados em endoscopia digestiva e quatro patologistas dedicados a área gastrointestinal.

Os exames foram realizados com colonoscópios das marcas Olympus, Pentax ou Fujinon, após preparo rotineiro do cólon com dieta líquida e laxantes na véspera e 1000 ml de solução de manitol a 10%, por via oral, 6-8 h antes da realização do exame. Foram utilizados corantes como índigo carmim a 0,4% ou ácido acético a 3% ou cromoscopia digital, com ou sem magnificação de imagem. A sedação foi realizada por anestesistas. Foi considerado o ceco, cólon ascendente e transverso como localização proximal, e a flexura esplênica, cólon descendente, sigmoide e reto como distal.

As lesões menores foram ressecadas com alças a frio ou por mucosectomias em monobloco até 2,0 cm de diâmetros e as maiores por mucosectomias em fragmentos, pela técnica sob água (submarina) ou, em poucos casos maiores, por técnica híbrida ou por dissecação endoscópica da submucosa. Os casos em que as lesões não se elevaram (sinal da não elevação) após injeção de solução salina ou hipertônica na submucosa, com sinais endoscópicos sugestivos de infiltração profunda da submucosa, com muitas dificuldades técnicas, lesões muito grandes e circunferenciais ou em localizações muito difíceis, foram excluídos e encaminhados para tratamento cirúrgico. Foram excluídas também as lesões elevadas ou polipoides, poliposes, doenças inflamatórias intestinais ou quando não recuperamos a lesão para exame histológico.

As peças foram esticadas em isopor ou em papel cartão, com agulhas, fixadas em formalina a 10% e posteriormente cortadas a cada 2 mm e examinadas microscopicamente após coloração com H&E avaliando-se o tipo de lesão histológica e as margens laterais e verticais. A invasão da submucosa foi subdividida em 3 níveis – sm1, sm2 e sm3. O limite desta medida para se considerar os pacientes praticamente curados, com risco mínimo de metástases ganglionares, foi de 1000 µM (sm1)¹⁵.

As lesões foram classificadas quanto ao aspecto macroscópico pela Classificação de Paris, um pouco modificada¹⁷; as LST (lateral spreading tumor) conforme a escola japonesa³². As serrilhadas superficialmente elevadas foram incluídas no G1 e as lesões de espraiamento lateral não-granulares e pseudodeprimidas (LST-NG-PD) foram consideradas como lesões deprimidas ou foram classificadas como lesões mistas: superficialmente deprimidas com áreas menores superficialmente elevadas (IIC+IIA) ou superficialmente elevadas com áreas

menores deprimidas (IIA+IIC) e incluídas no G2 para comparar com as grandes lesões superficiais serrilhadas.

Quanto a histologia, utilizou-se a Classificação de Vienna⁸; as lesões serrilhadas foram classificadas conforme a Classificação da OMS^{25,30}; as lesões hiperplásicas, com mais de 5 mm e em qualquer localização, foram consideradas como subgrupo das lesões serrilhadas superficialmente elevadas, juntamente com o subgrupo dos adenomas sésseis serrilhados.

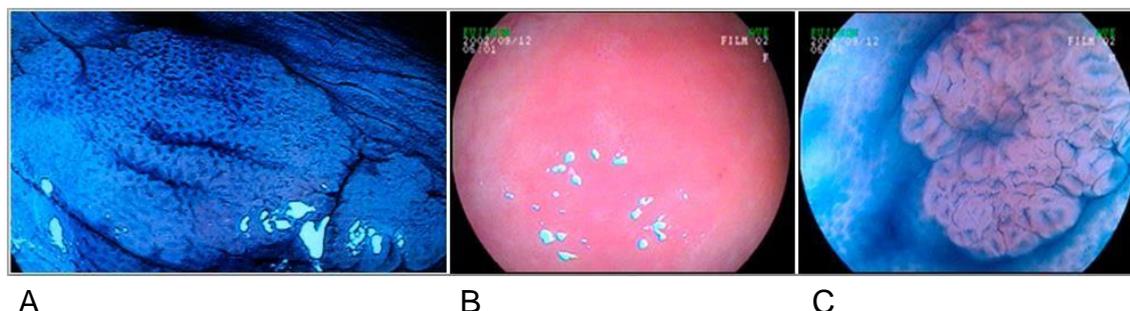


FIGURA 1 - Lesões hiperplásicas: A) lesão hiperplásica superficialmente elevada – magnificação de imagem e índigo carmim; B) lesão hiperplásica pálida, IIA/IIB, com edema adjacente, com 3 mm e com bordas mal definidas ao exame convencional; C) padrão de criptas estelar com magnificação de imagem e índigo carmim.

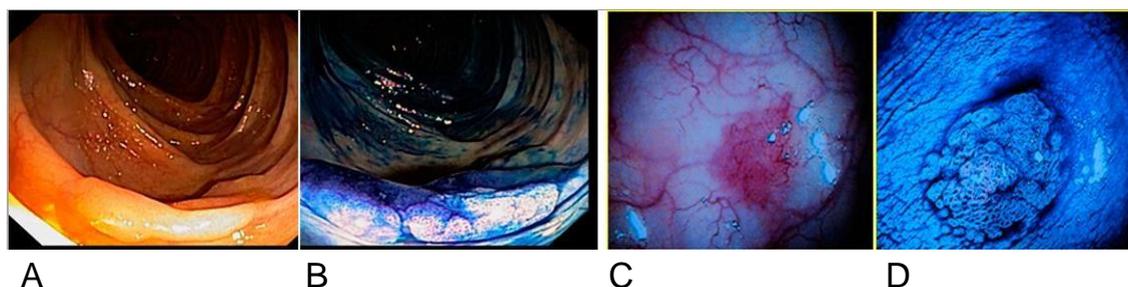


FIGURA 2 - Adenomas serrilhados superficialmente elevados: A) lesão serrilhada superficialmente elevada – finamente granulosa, com 3,0 cm de extensão – em cólon ascendente; B) mesma lesão com índigo carmim; C) lesão tipo IIA/IIB, muito vascularizada, com 5 mm de diâmetro; D) mesma lesão após índigo carmim e magnificação de imagem evidenciando padrão de criptas tipo estelar. Anatomopatológico: Neoplasia intraepitelial de baixo grau – serrilhada.

Nos pólipos hiperplásicos todas as criptas deveriam apresentar maturação normal em direção à superfície, com padrão em dente de serra no terço superior das criptas e com a zona proliferativa basal normalmente localizada. No ASS, uma ou mais criptas evidenciavam crescimento distorcido, com dilatação de sua porção basal, com formato de bota, da letra éle maiúscula (L) ou de âncora. Os critérios são variáveis, mas só uma cripta claramente anormal é suficiente para o diagnóstico de ASS^{10,25, 30}.

Os ASS foram reconhecidos por suas alterações arquiteturais e (secundariamente) citológicas, com ou sem displasias leves (núcleos mais corados e alongados, pseudoestratificação, apoptose, atividade mitótica aumentada e perda de mucina, como visto nos adenomas convencionais) e foram considerados por nós como neoplasias intraepiteliais ou mucosas de baixo grau serrilhadas (NMBG). As

com alterações arquiteturais intensas ou com displasias citológicas intensas, foram consideradas como neoplasias intraepiteliais ou mucosas de alto grau serrilhadas (NMAG), caracterizadas por maior aumento nuclear, perda de polaridade e acompanhando complexidade arquitetural. Considerou-se como carcinomas somente os casos com invasões da submucosa¹⁸.

As lesões deprimidas também foram classificadas como neoplasias intraepiteliais ou mucosas de baixo grau (NMBG) ou neoplasias intraepiteliais ou mucosas de alto grau (NMAG) e como carcinomas quando ocorreram invasões da submucosa. As lesões com displasias intensas intraepiteliais ou mucosas, com ou sem os carcinomas com invasão da submucosa, foram consideradas como neoplasias de alto grau (NAG), para efeito de comparação estatística entre os dois grupos.

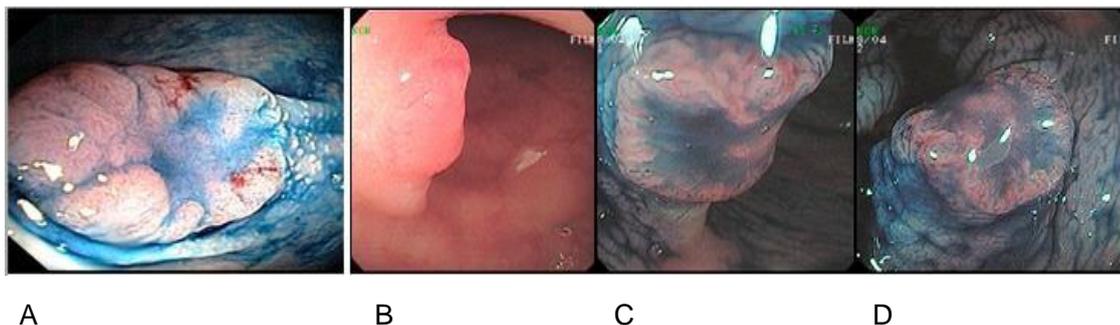


FIGURA 3 - Lesões deprimidas - intramucosa e adenocarcinoma: A) lesão IIA+IIC em cólon descendente – AP: neoplasia intramucosa de alto grau; B) lesão IIC+IIA vista de perfil e simulando lesão séssil em sigmóide; C e D) mesma lesão vista de frente e classificada como IIC+IIA, com 1,2 cm de diâmetro – AP: carcinoma infiltrando até sm1.

Análise estatística

Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher ou o qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

No G1 tivemos 202 pacientes com 217 lesões, com idade média de $63 \pm 10,6$ anos (28-86). No G2, 502 pacientes com 558 casos tinham idade média de $61,1 \pm 11,2$ anos (29-88). Quando comparamos a porcentagem das prevalências nas faixas etárias entre os dois grupos, observou-se que até os 50 anos, foram diagnosticadas 10,9% das lesões serrilhadas e 6,0% das deprimidas; entre 51 e 60 anos, 23,8% das serrilhadas e 31,7% das deprimidas e entre 61 e 70 anos, 43,6% das serrilhadas e 36,5% das deprimidas. Acima dos 70 anos, 21,8% das serrilhadas e 25,9% das deprimidas.

Quanto ao gênero, nas serrilhadas as mulheres representaram 63,4% e nas deprimidas 48,4% ($p < 0,001$); quanto ao tipo macroscópico, nas serrilhadas 170 LST com mais de 1,0 cm (78,4%) e 47 IIA (21,6%). Nas deprimidas, 131 IIC (23,5%), 71 IIC+IIA (12,7%) e 356 IIA+IIC (63,8%). Quanto ao tamanho, 47 serrilhadas com menos de 10 mm (21,8% de 217), 138 (63,4%) com 11 a 20 mm e 32 (14,8%) com mais de 21 mm. Nas deprimidas, 446 (79,9%) com menos de 10 mm, 44 (7,9%) com 11 a 20 mm e 68 (12,2%) com mais de 21 mm. Com relação ao tamanho médio, das 217 lesões serrilhadas superficiais ele foi de 16,2 mm e das 558 lesões deprimidas, de 9,2

mm. Houve diferença significativa entre os dois grupos com relação ao tamanho, com maior predominância de lesões maiores no G1 ($p < 0,0001$).

Quanto à localização, observaram-se 159 lesões serrilhadas proximais (73,3%) e 58 (26,7%), distais. Para as lesões deprimidas estas porcentagens foram de 42,9% proximais (239 lesões) e 57,1% distais (319 lesões). Estas diferenças foram significativas ($p < 0,001$).

Quanto ao aspecto histopatológico o G1, com 217 lesões, foi composto por 126 lesões hiperplásicas (58%) e 91 adenomas sésseis serrilhados (42%). Destes, 88 tinham neoplasias mucosas de baixo grau (40,6%), com ou sem displasias citológicas leves, e três com alterações arquiteturais ou citológicas intensas que corresponderam a 1,4% de 217 lesões. Nas deprimidas, 417 tinham neoplasias mucosas de baixo grau (74,8%), 113 neoplasias mucosas de alto grau (20,2%) e 28 carcinomas invasivos para a submucosa (5,0%, Tabela 1).

TABELA 1 - Lesões serrilhadas e deprimidas: anatomopatológico

Serrilhadas	n	%	Deprimidas	n	%
Hiperplásica	126	58,0	Hiperplásica	0	0
Ass - NMBG	88	40,6	NMBG	417	74,8%
Ass - NMAG	3	1,4	NMAG	113	20,2%
Carcinoma-sm	0	0	Carcinoma-sm	28	5,0%
Total	217	100	Total	558	100%

ASS=adenomas sésseis serrilhados; NMBG=neoplasia mucosa de baixo grau; NMAG=neoplasia mucosa de alto grau; CA-SM=carcinoma invasivo para a submucosa.

Quando comparamos só os 91 ASS com 558 lesões deprimidas quanto às NMBG e NAG (considerando juntos as neoplasias mucosas de alto grau e os carcinomas invasivos para a submucosa), observamos 88 no G1 com NMBG (96,7%) e três com NAG (3,3%); nas deprimidas 417 NMBG (74,7%) e 141 NAG. Esta diferença foi significativa entre estes grupos ($p < 0,001$).

Quando analisamos a relação entre o tamanho das lesões e o anatomopatológico entre G1 e G2, houve predominância de tamanhos maiores nas serrilhadas ($p < 0,0001$), Apenas três de 217 (1,4%) foram adenomas sésseis serrilhados com displasias intensas (NMAG) e destas, duas em lesões com 15 mm e uma em lesão com 25 mm. Todas com menos de 10 mm foram hiperplásicas ou adenomas sésseis serrilhados com ou sem displasias citológicas de baixo grau. Nas deprimidas, houve NMAG e CA-SM em 19,9% das lesões como menos de 10 mm, em 43,2% entre 11 e 20 mm e em 48,5% nas lesões com mais de 21 mm. No total, 141 de 558 lesões com NAG (25,3%).

Considerando-se a casuística total de lesões serrilhadas (G1) e deprimidas (G2), evidenciou-se que os carcinomas submucosos ocorreram significativamente mais nas lesões deprimidas ($p = 0.0001$, Tabela 2).

TABELA 2 - Carcinomas-sm em lesões serrilhadas e deprimidas

	Lesões serrilhadas	Lesões deprimidas	Total
Sem carcinoma	217	530	747
Com carcinoma	0	28	28
Total	217	558	775

sm=submucosa; $p = 0.0001$

Quando consideramos os ASS e lesões deprimidas, a presença de carcinoma invadindo a submucosa também foi significativamente maior nas lesões deprimidas ($p=0.0231$, Tabela 3).

TABELA 3 – Carcinomas-sm – ASS e lesões deprimidas

	ASS	Lesões deprimidas	Total
Sem carcinoma	91	530	621
Com carcinoma	0	28	28
Total	91	558	649

sm=submucosa; ASS=adenomas sésseis serrilhados; $p=0.0231$

DISCUSSÃO

Há grandes séries publicadas na literatura sobre lesões polipoides e superficiais. As superficiais devem ser as principais causas de lesões perdidas e de carcinomas de intervalo. Há, no entanto, poucos casos relatados de lesões serrilhadas superficialmente elevadas e de lesões deprimidas, que são as lesões mais difíceis de serem diagnosticadas nas colonoscopias e que podem ser responsáveis por grande número de carcinomas de intervalo.

Não encontramos na literatura nenhum trabalho comparando especificamente as lesões serrilhadas superficialmente elevadas com as deprimidas, que são muito diferentes em suas histogêneses, apresentações e em evoluções. Como todas as lesões, há muitos anos, são ressecadas por colonoscopia, exceto os pequenos pólipos hiperplásicos do reto e do sigmoide distal, e não há seguimento em longo prazo, não se pode assegurar claramente qual percentual evoluirá para carcinomas que infiltram a submucosa e posteriormente evoluem para carcinomas avançados; daí a importância da análise de grande casuística destas lesões ressecadas em suas fases iniciais.

Há dificuldades endoscópicas para o diagnóstico adequado e quanto ao grau de displasia das lesões serrilhadas, uma vez que são lesões diferentes da sequência adenoma-câncer. Nestas lesões as displasias ou carcinomas são diagnosticados mais frequentemente em grandes lesões pediculadas ou (sub)pediculadas, com dupla elevação (duas camadas), depressões e coloração avermelhada²¹ e nos focos de adenomas que aparecem em suas superfícies³³. Nos casos com carcinomas invasivos todos apresentavam padrões de criptas irregulares ou apagados^{21,22}. No entanto, o exame histopatológico de toda a lesão continua como o padrão-ouro nestes diagnósticos.

Embora sejam lesões diferentes, e possa haver críticas com relação aos critérios que adotamos, a comparação entre os grupos considerando-se carcinomas só quando há invasão da submucosa é um critério objetivo.

No G1, observamos prevalência de lesões serrilhadas superficialmente elevadas em 1,7% nas colonoscopias. Na literatura se evidencia variação de 0 a 16,2% na detecção de lesões serrilhadas ≥ 5 mm e localizadas no cólon transverso, ascendente e ceco²⁹ ou proximais ao sigmoide^{1,13}. Quanto ao gênero e localização nossos dados são semelhantes aos publicados^{5,18}. O tamanho médio foi de 16,2 mm, acima dos relatados por alguns trabalhos publicados^{5,11}.

Quanto à histologia a classificação da OMS descreve dois padrões de displasias nos ASS: serrilhada e convencional. Em estudo recente com imunoistoquímica foram evidenciados quatro tipos de displasias: 1) com mínimo desvio (19%); 2) serrilhada (12%); 3) adenomatosa (8%); 4) displasia não-

especificada (79%); no entanto, a conclusão final desse trabalho é de que praticamente não se altera o diagnóstico¹⁹. Outras publicações relatam que a imunohistoquímica ainda precisa ser aprimorada para as lesões serrilhadas^{3,6,14,24}, assim como a utilização das investigações moleculares^{3,23,24}.

Nossos dados sobre displasias intensas e carcinomas invasivos para a submucosa são semelhantes aos publicados na literatura, onde os percentuais destas lesões foram muito baixos ou não foram observados. Um trabalho publicou 0.1% de carcinoma submucoso em lesão hiperplásica, 0.7% de displasia de alto grau e 0.2% de carcinoma invadindo a submucosa em ASS⁴. Em outra publicação foram descritos carcinomas mucosos (neoplasias mucosas de alto grau ou displasia de alto grau), em 13.6% dos ASS e 0% dos pólipos hiperplásicos, porém não foram descritos carcinomas invadindo a submucosa¹¹. Em análise de grande número de carcinomas invadindo a submucosa, 6% foram serrilhados com invasão da submucosa e quatro ASS com invasões da submucosa (1,6% do total dos carcinomas com invasão da submucosa)¹². Em outra publicação, foram diagnosticados carcinomas invasivos em 1,3% dos pólipos hiperplásicos ressecados (um caso, já invadindo a muscular própria) e 5,9% dos ASS (quatro casos invadindo a submucosa e um invadindo a muscular própria)²².

Segundo vários autores, categorizar estas lesões serrilhadas como displasias de baixo grau pode passar mensagem errada para os clínicos. Recomenda-se enfatizar a natureza de lesão avançada e a necessidade de seguimento endoscópico em curto prazo para verificar se a lesão foi totalmente ressecada. Não está ainda claro que o tamanho de 10 mm, utilizado para definir adenomas como avançados, seja também aplicável para os adenomas sésseis serrilhados²⁵.

A idade média no G1 foi de 63 anos e nos pacientes com ASS com displasia de alto grau 74,3 anos, porém só ocorreram três casos. Em uma publicação a este respeito, a média de idade dos pacientes com ASS foi de 61 anos. A displasia de baixo grau ocorreu em 12% dos casos, com idade média de 66 anos, a displasia de alto grau em 2%, com idade média de 72 anos e os carcinomas invasivos relacionados a adenomas sésseis serrilhados em 1% com idade média de 76 anos, sugerindo que os carcinomas invasivos para a submucosa nos ASS aparecem em pessoas mais idosas e que evoluem lentamente¹⁸.

Em publicação recente, no entanto, analisaram-se aspectos clínicos e moleculares de um grande número de ASS com regiões de displasia ou carcinoma e se verificou que são predominantemente pequenos (<10 mm), no cólon proximal e em idosos (média de 76,7 anos). Os casos com displasias ocorreram em pacientes com idades similares a dos casos com carcinomas, sugerindo rápida transformação para a malignidade².

Em nossa casuística não evidenciamos nenhum adenocarcinoma invasivo para a submucosa em 217 lesões serrilhadas superficialmente elevadas com mais de 5 mm, mesmo com 170 lesões com mais de 10 mm e destas, 32 com mais de 2,0 cm, o que sugere que este seja um evento pouco frequente ou que acontece em lesões menores e que evoluem rapidamente para invasão profunda da submucosa impedindo a ressecção por colonoscopia.

No G2 observamos prevalência de lesões deprimidas em 1,5% das colonoscopias. Quanto ao gênero, a distribuição foi semelhante no masculino e no feminino. Na literatura japonesa foi relatada prevalência um pouco maior, de 2,3 a 2,7% e predominância nos homens^{16,20}.

Em nossa casuística as lesões deprimidas predominaram no cólon distal e reto em relação ao cólon proximal ($p < 0,001$), porém estavam presentes em percentuais

significativos no reto e em todos os segmentos do cólon, sendo estes dados semelhantes aos publicados na literatura^{15, 27}.

Quanto ao tamanho, a média das lesões deprimidas foi de 9,2 mm. A média das neoplasias mucosas deprimidas de baixo grau foi de 8,9 mm, das neoplasias mucosas de alto grau, de 12,3 mm e dos carcinomas submucosos, de 12,2 mm sugerindo evolução rápida das lesões. A idade média dos pacientes com lesões deprimidas foi de 61,1 anos; nos com NMBG de 61,2 anos; nos com NMAG 60,2 anos; e nos CA-SM, 63,5 anos. Estes dados também sugerem evolução rápida destas lesões para carcinomas invasivos em faixa etária menor do que os serrilhados.

As NMBG foram diagnosticadas em 74,7% das lesões no G2; as NMAG, em 20,2%; e os carcinomas com invasão da submucosa em 5,0%. Considerando-se conjuntamente as NMAG e os CA-SM, corresponderam a 25,2% do total das lesões deprimidas. Estes dados estão bem abaixo de casuística japonesa, que evidenciou 61,2% de neoplasia de alto grau na mucosa ou invadindo a submucosa em lesões deprimidas²⁰ e 10,7% de invasão da submucosa em lesões com menos de 5 mm, 52,6% com 6 a 10 mm e 92,3% com 11 a 15 mm¹⁶, o que significa que há divergências na classificação macroscópica de lesões deprimidas e que provavelmente incluímos muitos adenomas com depressões, assim como incluímos as lesões do tipo espraiamento lateral pseudodeprimidas (LST-PD).

Uma consideração importante é que na fase inicial de algumas lesões deprimidas evidenciamos áreas com padrões de criptas estelares e consideramos estas lesões como deprimidas com reações hiperplásicas adjacentes; porém, estas lesões necessitam de estudos mais detalhados pois eventualmente podem ser lesões serrilhadas deprimidas que possam evoluir rapidamente.

Quando comparamos os dois grupos entre si evidenciamos que no G1, predominaram as mulheres e no G2, não houve diferença no gênero ($p < 0,001$). Quanto ao tamanho, as serrilhadas mediram em média 16,2 mm e as deprimidas 9,2 mm. A maioria das lesões serrilhadas apresentou mais de 11 mm e a maioria das deprimidas, menos de 10 mm ($p < 0,001$). As lesões serrilhadas se localizaram mais no cólon proximal e as deprimidas no cólon distal e reto ($p < 0,001$), porém estas se distribuem mais uniformemente por todo o cólon e reto.

Com relação a histologia, no G1, ocorreram 214 (98,6%) neoplasias mucosas de baixo grau e três de alto grau (1,4%). No G2, 417 (74,7%) neoplasias mucosas de baixo grau, 113 (20,3%) neoplasias mucosas de alto grau e 28 (5,0%) adenocarcinomas invadindo a submucosa ($p < 0,001$). Com relação aos carcinomas invasivos para a submucosa se evidenciou diferença significativa, com número maior nas lesões deprimidas em relação as serrilhadas ($p = 0,0001$). Quando excluímos 126 pólipos hiperplásicos do G1 e comparamos os 91 ASS com as 558 lesões deprimidas, também observamos significativamente mais neoplasias mucosas de alto grau e carcinomas invasivos para a submucosa nas lesões deprimidas ($p = 0,0231$).

Nossos dados indicam que as lesões deprimidas (G2) apresentam risco maior de evolução para neoplasias mucosas de alto grau e para carcinomas invasivos para a submucosa do que as serrilhadas superficialmente elevadas e que talvez sejam as principais causas de carcinomas de intervalo. Nas lesões serrilhadas observou-se gradiente crescente de alterações arquiteturais e citológicas do reto ao ceco, principalmente no cólon proximal, onde poderia ter participação maior nos casos de carcinomas de intervalo.

CONCLUSÕES

As lesões deprimidas apresentaram significativamente mais neoplasias mucosas de alto grau e carcinomas invasivos para a submucosa do que as serrilhadas superficialmente elevadas e mais também do que os adenomas sésseis serrilhados superficialmente elevados quando considerados separadamente.

REFERÊNCIAS

1. Anderson JC, Butterfly LF, Weiss JE, Robinson CM. Providing data for serrated polyp detection rate benchmarks: an analysis of the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017 Jun; 85(6): 1188-1194. Doi: 10.1016/j.gie.2017.01.020.
2. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, Pearson S-A, Leggett B, Whitehall V. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017 Jan; 66(1): 97-106. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-310456.
3. Castoldi DF, Malafaia O, Santos-Neto PH, Varella T, Vasconcelos C, Bremer FP, Czezczo LEA, Gasser M, Waaga-Gasser AM, Ribas CAPM. Is there a clinical pathological correlation of colorectal adenocarcinoma with the immunohistochemical expression of OPN and ABCB5? *ABCD*. 2021 Mar; 33(4): e1569. Doi: 10.1590/0102-672020200004e1569.
4. Chino A, Yamamoto N, Kato Y, Morishige K, Ishikawa H, Kishihara T, Fujisaki J, Ishikawa Y, Tamegai Y, Igarashi M. The frequency of early colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma/polyps among 1858 serrated polyps from a single institution. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016 Feb; 31(2): 343-349. Doi: 10.1007/s00384-015-2416-2.
5. Crockett SD, Gourevitch RA, Morris M, Carrel DS, Rose S, Shi Z, Greer JB, Schoen RE, Mehrotra A. Endoscopist factors that influence serrated polyp detection: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018 Oct; 50(1): 984-992. Doi: 10.1055/a-0597-1740.
6. Czezczo LEA, Ribas CAPM, Czezczo NG, Skare TL, Yamakawa CK, Gionedis G, Vasconcelos C, Bremer FP, Castoldi DF, Gasser M, Waaga-Gasser Am. Are stem cell maker expression and CD133 analysis relevant to differentiate colorectal cancer? *ABCD*. 2021 Mar; 33(4): e1568. Doi: 10.1590/0102-672020200004e1568.
7. Dhillon AS, Ibraheim H, Green S, Suzuki N, Thomas-Gibson S, Wilson A. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum. *Frontline Gastroenterology*. 2019 Jun; 11(3): 243-248. Doi: 10.1136/flgastro-2018-101153.
8. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002 Jul; 51(1): 130-131. Doi: 10.1136/gut.51.1.130.
9. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, Johnson JR, Mehta SJ, Becerra TA, Zhao WK, Schottinger J, Doria-Rose VP, Levin TR, Weiss Ns, Fletcher RH. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018 Feb; 67(2): 291-298. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-312712.
10. East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN, Leedham SJ, Phull Ps, Rutter MD, Shepherd NA, Tomlinson I, Rees CJ. British society of gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017 Jul; 66(7): 1181-1196. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314005.
11. Hasegawa S, Mitsuyama K, Kawano H, Arita K, Maeyama Y, Akagi Y, Watanabe Y, Okabe Y, Tsuruta O, Sata M. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. *Oncology Letters*. 2011 Sep; 2(5): 785-789. Doi: 10.3892/ol.2011.341.
12. Hirano D, Oka S, Tanaka S, Sumimoto K, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Urabe Y, Kitadai Y, Shimamoto F, Arihiro K, Chayama K. Clinicopathologic and endoscopic features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma. *BMC Gastroenterology*. 2017 Dec; 17(1): 158. Doi: 10.1186/s12876-017-0702-x.
13. IJspeert JE, Wit KD, Vlugt MVD, Bastiaansen BAJ, Fockens P, Dekker E. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy*. 2016 Aug; 48(8): 740-746. Doi: 10.1055/s-0042-105436.
14. Kim, JH, Kang GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *Journal of pathology and translational medicine*. 2020 Jul; 54(4): 276-289. Doi: 10.4132/jptm.2020.04.15.
15. Kudo S-E, Lambert R, Allen JI et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008 Oct; 68(4): S3-47. Doi: 10.1016/j.gie.2008.07.052.
16. Kudo S-E, Sugihara Y, Kida H, Ishida F, Miyachi H, Mori Y, Misawa M, Hisayuki T, Kodama K, Wakamura K, Hayashi T, Wada Y, Hamatani S. Depressed-type colonic lesions and “de novo” cancer in familial adenomatous polyposis: a colonoscopist’s viewpoint. *ISRN Gastroenterology*. 2013 Feb; 2013: 838134. Doi: 10.1155/2013/838134.]
17. Lambert R et al. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005 Jun; 37(6): 570-578. Doi: 10.1055/s-2005-861352.
18. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *Journal of Clinical Pathology*. 2010 Aug; 63(8): 681-686. Doi: 10.1136/jcp.2010.075507.
19. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VL, Bettington ML, Rosty C. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Modern Pathology*. 2017 Dec; 30(12): 1728-1738. Doi: 10.1038/modpathol.2017.92.

20. Matsuda T, Saito Y, Hotta K, Sano Y, Fujii T. Prevalence and clinicopathological features of nonpolypoid colorectal neoplasms: should we pay more attention to identifying flat and depressed lesions? *Digestive Endoscopy*. 2010 Jul; 22(1): S27-62. Doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00967.
21. Murakami T, Sakamoto N, Ritsuno H, Shibuya T, Osada T, Mitomi R, Yao T, Watanabe S. Distinct endoscopic characteristic of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017 Mar; 85(3): 590-600. Doi: 10.1016/j.gie.2016.09.018.
22. Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Noda T, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T. Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer. *Oncology Letters*. 2018 Jun; 15(6): 8655-8662. Doi: 10.3892/ol.2018.8386.
23. Pai RK, Bettington M, Srivastava A, Rosty C. Na update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Modern Pathology*. 2019 Oct; 32(10): 1390-1415. Doi: 10.1038/s41379-019-0280-2.
24. Pinto TDA, Alves TDN, Pinto SA, Oliveira EC. EGFR Membrano-citoplasmático prediz mutação RAS expandida no carcinoma colorretal? *ABCD*. 2021; 34(01): e1574. Doi: 10.1590/0102-672020210001e1574.
25. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Tolakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Sep; 107(9): 1315-1329. Doi: 10.1038/ajg.2012.161.
26. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, Cross AJ, Zauber AG, Church TR, Lance P, Greenberg ER, Martínez ME. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut*. 2014 Jun; 63(6): 946-956. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-303796.
27. Sakashita M, Aoyama N, Maekawa S, Kuroda K, Shirasaka D, Ichihara T, Kuroda Y, Minami R, Maeda S, Kasuga M. Flat-elevated and depressed, subtypes of flat early colorectal cancers, should be distinguished by their pathological features. *International Journal of Colorectal Disease*. 2000 Nov; 15(5-6): 275-281. Doi: 10.1007/s003840000244.
28. Sano Y, Tanaka S, Kudo S-E et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET). *Digestive Endoscopy*. 2016 Jul; 28(5): 526-533. Doi: 10.1111/den.12644.
29. Schramm C, Janhsen K, Hofer J-H, Toerner H, Stelzer A, Stenschke F, Stollenwerk M, Scheller I, Lang S, Goeser T, Steffen H-M. Detection of clinically relevant serrated polyps during screening colonoscopy: results from seven cooperating centers within the German colorectal screening program. *Endoscopy*. 2018 Oct; 50(1): 993-1000. Doi: 10.1055/a-0598-4477.
30. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology*. 2011 Jan; 42(1): 1-10. Doi: 10.1016/j.humpath.2010.06.002.
31. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology Hepatology*. 2013 Jul; 11(7): 760-767. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.004.
32. Tanaka S, Kashida H, Saito Y et al. Japan gastroenterological endoscopy society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. 2020 Jan; 32(2): 219-239. Doi: 10.1111/den.13545.
33. Tate DJ, Jayanna M, Awadie H, Desomer L, Lee R, Heitman SJ, Sidhu M, Goodrick K, Burgess NG, Mahajan H, McLeod D, Bourke MJ. A standardized imaging protocol for the endoscopic prediction of dysplasia within sessile serrated polyps (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018 Jan; 87(1): 222-231. Doi: 10.1016/j.gie.2017.06.031.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.